

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Panadol Plus Gladde tablet, filmomhulde tablet 500 mg / 65 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol en 65 mg coffeïne. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Panadol Plus Gladde tablet is een witte, filmomhulde tablet met platte randen met een driehoekig logo en een + teken in reliëf aan de ene kant en blanco aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van milde tot matige pijn en/of koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

1 à 2 tabletten (500-1000 mg/65-130 mg) per keer, maximaal 6 tabletten (3000 mg / 390 mg) per 24 uur

Pediatische patiënten

Kinderen en jongeren tot 15 jaar:

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

Panadol Plus Gladde tablet 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 toedieningsinterval 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:

Tablet doorslikken met voldoende water of desgewenst in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed omroeren en opdrinken.

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 paracetamolgerelateerde 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.
 - Gevallen van een leverfunctiestoornis of leverfalen zijn gemeld bij patiënten met glutathiondepletie, zoals bijpatiënten 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.
 - Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals 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.

Dit product bevat 65 mg coffeïne per tablet. Gelijktijdig gebruik van grote hoeveelheden coffeïne (koffie, thee en cola) dient vermeden te worden. Dit kan duizeligheid, nervositeit en slapeloosheid veroorzaken.

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 Overdosering).
- 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 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.
- 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).
- 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. Panadol Plus 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. Panadol Plus wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen effecten op vruchtbaarheid bij normaal gebruik van Panadol Plus.

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	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Agranulocytose (na langdurig gebruik), Trombocytopenische purpura, Leukopenie, Hemolytische anemie, Trombocytopenie	Zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergiën (exclusief angio-oedeem)	Zelden
	Overgevoeligheidsreactie (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Depressie, Verwardheid, Hallucinaties	Zelden
	Zenuwachtigheid	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor, Hoofdpijn, Duizeligheid (exclusief vertigo)	Zelden
Oogaandoeningen	Visusafwijkingen	Zelden
Hartaandoeningen	Oedeem	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs (analgetisch astma)	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Bloedingen, Buikpijn, Diarree Misselijkheid, Braken	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Leverfalen, Levernecrose, Geelzucht, afwijkende leverfunctie	Zelden
	Hepatotoxiciteit	Zeer zelden

	Acute hepatitis	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus , Uitslag , Zweten , Purpura , Urticaria Exantheem Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), Toxische necrolyse (TEN), Geneesmiddelgeïnduceerde dermatose , Stevens-Johnson-syndroom	Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis)	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen	malaise, pyrexie, sedatie, niet nader gespecificeerde geneesmiddeleninteractie.	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosering en vergiftiging	Zelden
Metabolisme en voedingsstoornissen:	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.	Niet bekend

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 onmiddelijk 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 absorptieverminderende 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 antagonist 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 antagonist overwogen worden omdat deze de vasodilatatie van coffeïne zou kunnen verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anilides. ATC code: N02BE01

Panadol Plus Gladde tablet 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 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 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 metaboliëten 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 co-medicatie 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 & ELIMINATIE:

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.

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.

Combinatie

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 coffeine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voorverstijfseld zetmeel
Maïszetmeel
Talk
Croscarmellose Natrium
Hypromellose
Stearinezuur
Povidon K25
Triacetin
Kaliumsorbaat E202
Gezuiverd water

De tablet bevat geen melksuiker (lactose), zout (natriumchloride), suikers of gluten.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Panadol Plus Gladde tablet is 4 jaar houdbaar na fabricage.

De vervaldatum staat op het doosje vermeld achter "Niet te gebruiken na:" en op de doordrukstrip achter de afkorting "Exp".

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Het geneesmiddel dient buiten het zicht en bereik van kinderen te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen

Verpakkingen van 8, 10, 12, 14, 20, 24, 48, 60 en 96 filmomhulde tabletten, verpakt in doordrukstrips (PVC/Al) of HDPE flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Haleon Netherlands B.V.
Van Asch van Wijckstraat 55G
3811 LP Amersfoort
Nederland

8. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
Panadol Plus Gladde tablet is in het register ingeschreven onder RVG 22053.

9. **DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**
Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 November 1998.
Datum van laatste verlenging: 23 November 2013

10. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4, 4.5 en 4.8: 20 januari 2025