

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol/coffeïne Auro 500/50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol en 50 mg coffeïne

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, hebben op de ene zijde een deelstreep en op de andere zijde de inscriptie "PARACETAMOL comp."

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Koorts en pijn bij griep en verkoudheid, koorts en pijn na vaccinatie, hoofdpijn, kiespijn, zenuwpijn, spit, spierpijn en menstruatiepijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

1 à 2 tabletten (500/50 mg – 1000/100 mg) per keer, maximaal 6 tabletten (3000 mg/300 mg) per 24 uur.

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren van 12 tot 15 jaar:

12-15 jaar (40-55 kg): 1 tablet (500/50 mg) per keer, maximaal 4-6 keer (2000 mg/200 mg – 3000 mg/300 mg) per 24 uur.

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

Paracetamol/coffeïne Auro 500/50 mg 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 maximale dosering niet overschrijden vanwege het risico op ernstige schade aan de lever (zie rubrieken 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.

Speciale populaties:

Nierinsufficiëntie

In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie), dient de dosis te worden verlaagd:

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

Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met onvoldoende werking van de lever (leverinsufficiëntie) of het Syndroom van Gilbert dient de dosis paracetamol te worden verlaagd of het toedieningsinterval te worden verlengd (totaal niet hoger dan 60 mg/kg/dag (tot 2 g)).

Overig

De effectieve dagelijkse dosis paracetamol 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 innemen:

Tablet doorslikken met voldoende water.

De inname van paracetamol met voedsel en drank heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In verband met de aanwezigheid van paracetamol in het geneesmiddel gelden de volgende waarschuwingen/bijzondere voorzorgen:

- Langdurig of frequent gebruik wordt ontmoedigd. Langdurig gebruik kan leiden tot schade, behalve onder medisch toezicht.
- 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.

| | | |
|--|---|----------------|
| | PARACETAMOL/COFFEÏNE AURO 500/50 MG, TABLETTEN | Module 1.3.1.1 |
| | RVG 55048 | SPC |
| | Version 2502 | Page 3 of 11 |

- 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).
- 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 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 in geval van sepsis, kan het gebruik van paracetamol het risico op metabole acidose verhogen (zie rubriek 4.9).
- 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 en 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.

In verband met de aanwezigheid van coffeïne in het geneesmiddel gelden de volgende waarschuwingen/bijzondere voorzorgen:

Dit product bevat 50 mg coffeïne per tablet. Gelijktijdig gebruik van grote hoeveelheden coffeïne (koffie, thee en cola) dient vermeden te worden. Dit kan duizeligheid, nervositeit en slaperigheid veroorzaken. Met de potentiële nadelen van coffeïne in deze producten moet rekening gehouden worden bij patiënten met ulcus pepticum in de anamnese, alsmede bij patiënten met epileptische aandoeningen.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

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.

Farmacokinetische interacties

Bij chronisch alcoholmisbruik kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten.

Effect van andere medicijnen op paracetamol

- 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 gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals rifampicine, barbituraten, tricyclische antidepressiva en St. Janskruid, kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten. Bij rifampicine en sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, primidon) is gebleken dat de AUC van paracetamol in plasma met 60% afneemt en de hepatotoxiciteit van een overdosis paracetamol kan verergeren als gevolg van toegenomen en snellere 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% vermindert doordat het de conjugatie van paracetamol met glucuronzuur verhindert.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de lediging van de maag vertragen kunnen de absorptie en het begin van het effect van paracetamol vertragen.
- De absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon.
- Colestyramine vermindert de absorptie van paracetamol en moet niet binnen een uur na de toediening van paracetamol worden ingenomen.
- 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.

Effect van paracetamol op andere medicijnen

- Paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol aanzienlijk doen toenemen. De plasma chlooramfenicol spiegels moeten gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik van paracetamol.
- 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.
- 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-oxidaseperoxidase.

Effect van coffeïne op andere medicijnen

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

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)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit door paracetamol. 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 Auro 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 wordt uitgescheiden met de moedermelk. Coffeïne in borstvoeding zou mogelijk een stimulerend effect hebben op kinderen die borstvoeding krijgen. Paracetamol/coffeïne Auro wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid bekend bij normaal gebruik van Paracetamol/coffeïne Auro.

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

Dit middel heeft voor zover bekend geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie | Zelden |
| | Pancytopenie | Zeer zelden |

| | | |
|---|--|---------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen | Allergieën (exclusief angio-oedeem) Overgevoeligheidsreactie (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt | Zelden Zeer zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypoglykemie | Zeer zelden |
| | Metabole acidose met verhoogde anion gap | Niet bekend |
| Psychische stoornissen | Depressie, verwardheid, hallucinaties | Zelden |
| | Zenuwachtigheid | Zeer zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | Tremor, duizeligheid (exclusief vertigo), hoofdpijn | Zelden |
| Oogaandoeningen | Visusafwijkingen | Zelden |
| Hartaandoeningen | Oedeem | Zelden |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs (analgetisch astma) | Zeer zelden |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Bloedingen, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken | Zelden |
| Lever- en galaandoeningen | Afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht | Zelden |
| | Hepatotoxiciteit | Zeer zelden |
| | Acute hepatitis | Niet bekend |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Pruritus, uitslag, zweten, purpura, urticaria | Zelden |
| | Exantheem, Ernstige huidreacties | Zeer zelden |
| | Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), toxische necrolyse (TEN), | Niet bekend |
| | geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson Syndroom | |

| | | |
|--|---|----------------|
| | PARACETAMOL/COFFEÏNE AURO 500/50 MG, TABLETTEN | Module 1.3.1.1 |
| | RVG 55048 | SPC |
| | Version 2502 | Page 7 of 11 |

| | | |
|---|---|-------------|
| Nier- en urinewegaandoeningen | Steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis) | Zeer zelden |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Malaise, pyrexie, sedatie | Zelden |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Overdosering en vergiftiging | Zelden |

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 insomnia, 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.

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, 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 glutathiondepletie zoals bij sepsis en bij patiënten die enzyminducerende 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, anorexie, 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),

| | | |
|--|---|----------------|
| | PARACETAMOL/COFFEÏNE AURO 500/50 MG, TABLETTEN | Module 1.3.1.1 |
| | RVG 55048 | SPC |
| | Version 2502 | Page 8 of 11 |

lactaatdehydrogenase 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
E-mail: productnotificatie@umcutrecht.nl
Website: <https://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 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 bèta adrenoreceptor antagonisten overwogen worden omdat deze de vasodilatatie van coffeïne zou kunnen verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-opioïde analgetica, ATC code: N02BE51

Paracetamol/coffeïne Auro 500/50 mg 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 ontstekingsremmend effect kan hierdoor niet worden verklaard. Mogelijk speelt de verdeling van paracetamol over het lichaam en dus de plaats waar remming van prostaglandinesynthetase

| | | |
|--|---|----------------|
| | PARACETAMOL/COFFEÏNE AURO 500/50 MG, TABLETTEN | Module 1.3.1.1 |
| | RVG 55048 | SPC |
| | Version 2502 | Page 9 of 11 |

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 versterken.

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 cysteine (ca. 3%). Een klein deel van de paracetamol wordt in het lichaam met behulp van cytochroom P-450 omgezet in een zeer reactieve metabooliet 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 metaboolieten vertraagd. Bij ouderen is de conjugatiecapaciteit onveranderd.

Coffeïne

Absorptie:

Na orale toediening wordt coffeïne snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na 20 - 60 minuten.

Een orale dosis van 65 mg coffeïne resulteert in een maximale plasmaconcentratie van 2 mg/l.

Distributie:

De 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 op via oxydatie en de-methylering tot diverse xanthine verbindingen die worden uitgescheiden met de urine.

| | | |
|--|---|----------------|
| | PARACETAMOL/COFFEÏNE AURO 500/50 MG, TABLETTEN | Module 1.3.1.1 |
| | RVG 55048 | SPC |
| | Version 2502 | Page 10 of 11 |

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 4 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Paracetamol: 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

maïszetmeel
gelatine (E441)
croscarmellose natrium (E468)
magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte opake HDPE-tablettencontainers van 500 en 1000 tabletten, witte opake blisterverpakkingen van 20, 30, 50, 100, 250 en 500 tabletten en Eenheids Afleverings Verpakkingen (EAV) van 50 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Aurobindo Pharma BV
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

| | | |
|--|---|----------------|
| | PARACETAMOL/COFFEÏNE AURO 500/50 MG, TABLETTEN | Module 1.3.1.1 |
| | RVG 55048 | SPC |
| | Version 2502 | Page 11 of 11 |

RVG 55048

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 1992

Datum van laatste verlenging: 29 januari 2017.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 12 februari 2025