

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paracetabs Forte 1 g filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg paracetamol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Witte capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten , die een breukstreep hebben op de ene zijde en vlak zijn op de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn en koorts.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

##### *Volwassenen (inclusief ouderen)*

De gebruikelijke dosis is 500 mg tot 1000 mg om de 4 tot 6 uur naar behoefte, met een maximum van 3 gram per dag. De maximale enkelvoudige dosis is 1000 mg.

De maximale dagelijkse dosis dient niet te worden overschreden vanwege het risico van ernstige leverbeschadiging (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

##### *Pediatrische patiënten*

Paracetabs Forte 1 g filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 16 jaar, omdat de dosissterkte niet geschikt is voor die leeftijdsgroep. Er zijn echter geschikte dosissterkten en/of formuleringen verkrijgbaar voor deze leeftijdsgroep.

##### *Gestoorde lever- of nierfunctie*

Bij patiënten met een gestoorde lever- of nierfunctie of het syndroom van Gilbert, dient de dosis verlaagd te worden of de doseringsinterval te worden verlengd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met gestoorde nierfunctie

##### *Gestoorde nierfunctie:*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de dosis te worden verlaagd:

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

Deze doses dienen niet vaker dan om de 4 uur herhaald te worden en in een periode van 24 uur dienen niet meer dan 4 doses te worden gegeven.

Maximale duur van voortgezet gebruik zonder medisch advies: 3 dagen

De laagst effectieve dosis dient gedurende een zo kort mogelijke duur te worden gebruikt.

Alcoholistische patiënten: een maximale dagelijkse dosis van 2 tabletten per 24 uur mag niet worden overschreden.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen te worden ingeslikt met een glas water.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Paracetabs Forte 1 g filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen onder de 12 jaar. Er zijn echter geschikte dosissterkten en/of formuleringen verkrijgbaar voor deze leeftijdsgroep.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Paracetamol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij volwassenen en jongeren die minder dan 50 kg wegen.

Overschrijd de voorgeschreven dosis niet.

Indien hoge koorts of verschijnselen van een secundaire infectie optreden of als de symptomen langer dan 3 dagen aanhouden, dient een arts te worden geraadpleegd.

In het algemeen dienen producten die paracetamol bevatten niet langer dan een paar dagen te worden gebruikt zonder het advies van een arts of tandarts en niet in hoge doses.

Patiënten dient aangeraden te worden niet tegelijkertijd geen andere producten die paracetamol bevatten te gebruiken.

Paracetamol dient voorzichtig te worden gebruikt in geval van uitdroging en chronische ondervoeding.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2) of ernstige hemolytische anemie. De gevaren van overdosis zijn groter bij patiënten met niet-cirrhatische alcoholische leverziekte. Bij patiënten met alcoholmisbruik dient de dosis te worden verlaagd. De dagelijkse dosis dient in dergelijke gevallen niet hoger te zijn dan 2 gram.

Patiëntengroepen met een verhoogd risico op toxische levereffecten

Oudere patiënten, zuigelingen, patiënten met chronische voedingsstoornissen, patiënten met ondergewicht, patiënten met een lever- of nierziekte, patiënten die te veel alcohol gebruiken of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die enzyminductoren zijn, lopen eerder kans om levertoxiciteit te ontwikkelen

door paracetamolgebruik. Zelfs relatief kleine overdoses paracetamol kunnen bij deze patiënten ernstige levertoxiciteit veroorzaken die fataal kan zijn (zie rubriek 4.2 en 4.9).

Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer paracetamol gebruikt wordt in combinatie met CYP3A4-inducers of gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals rifampicine, cimetidine of anti-epileptica (bijv. glutethimide, fenobarbital of carbamazepine).

Het syndroom van Gilbert

Paracetamol wordt gemetaboliseerd door enzymen die bij sommige mensen met het syndroom van Gilbert ontbreken. Daarom heeft een bepaald deel van de mensen met het syndroom van Gilbert een verhoogd risico op paracetamoltoxiciteit.

Overige opmerkingen:

Langdurig gebruik van elke pijnstiller tegen hoofdpijn kan deze verergeren. Als deze situatie wordt ervaren of vermoed, dient er medisch advies te worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. Er dient rekening te worden gehouden met de diagnose MAH (medicijnafhankelijke hoofdpijn) bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

In het algemeen kan regelmatig pijnstillergebruik, met name in een combinatie van verscheidene pijnstillende werkzame stoffen leiden tot permanente nierbeschadiging met het risico van nierfalen. Dit dient daarom te worden vermeden.

Plotseling stoppen na een langdurig, incorrect gebruik van hoge doses analgetica kan leiden tot hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, nervositeit en autonome symptomen. Deze ontwenningssverschijnselen lossen zich binnen enkele dagen op. Totdat dit gebeurt dient verdere inname van analgetica te worden vermeden en niet opnieuw te worden gestart zonder medisch toezicht.

Patiënten dienen dit advies te krijgen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

<b>Gelijktijdig gebruik van paracetamol met:</b>	<b>Mogelijke bijwerkingen:</b>
AZT (Zidovudine)	Het risico op de ontwikkeling van neutropenie is verhoogd. Paracetamol dient daarom alleen gelijktijdig met AZT te worden gebruikt onder toezicht van een arts.
Anticoagulantia (Warfarine, Cumarine)	Langdurig regelmatig gebruik van paracetamol (vanaf 11000mg of meer) kan het effect van anticoagulantia versterken, met een verhoogd risico op bloedingen; incidentele doses hebben geen significant effect.
Medicatie die maaglediging versnelt (bijv. Metoclopramide)	Kan de resorptie en werking van paracetamol versnellen.
Cholestyramine	Verlaagt de resorptie van paracetamol. Inname van cholestyramine en paracetamol dient ten minste 1 uur na elkaar plaats te vinden.
Probenicide	Probenicide verlaagt de klaring van paracetamol met bijna 50%. De paracetamoldosis kan dus gehalveerd worden bij gelijktijdige toediening.
Medicatie die een enzyminductie veroorzaakt (bijv. rifampicine, primidon, cimetidine,	Enzyminducerende geneesmiddelen kunnen verlaagde plasmaconcentraties veroorzaken en de

barbituraten, bepaalde anti-epileptica, sint-janskruid)	effectiviteit van paracetamol verminderen. Daarbij is het risico van leverbeschadiging naar verwachting groter bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met enzyminductoren en de maximale therapeutische dosis paracetamol.
Potentiële hepatotoxische stoffen (bijv. alcohol)	Verhogen het risico van levertoxiciteit
Lamotrigine	Paracetamol kan de biobeschikbaarheid van lamotrigine verlagen, met mogelijke afname van het effect, vanwege een mogelijke inductie van het metabolisme ervan in de lever.
Chlooramfenicol	Paracetamol kan de plasmaconcentraties van chlooramfenicol verhogen. Geadviseerd wordt de plasmaconcentraties tijdens injectiebehandeling van chlooramfenicol te bewaken.
Salicylamide	Salicylamide kan de eliminatie $t_{1/2}$ van paracetamol verlengen.
Isoniazid	Verlaagt paracetamolklaring, met mogelijke versterking van de werking en/of toxiciteit, door remming van het metabolisme ervan in de lever.

#### Interactie met laboratoriumtests

Paracetamol kan invloed hebben op fosfotungstische urinezuurtests en bloedsuikertests door glucose-oxidase-peroxidase.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Epidemiologische data over het gebruik van orale therapeutische doses van paracetamol tonen geen ongewenste effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Prospectieve data over zwangerschappen die blootgesteld zijn aan overdoses toonden geen toename van het risico op misvorming. Reproductiestudies met de orale wijze van toediening toonden geen misvorming of foetotoxische effecten.

Als gevolg hiervan kan paracetamol bij normaal gebruik tijdens de zwangerschap worden gebruikt, nadat de voor- en nadelen tegenover elkaar zijn afgewogen. Tijdens de zwangerschap dient paracetamol niet gedurende langere perioden, in hoge doses of in combinatie met andere geneesmiddelen te worden gebruikt, omdat de veiligheid in dergelijke gevallen niet is vastgesteld.

##### Borstvoeding

Na oraal gebruik wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen meldingen van effecten op zuigelingen. Therapeutische doses van dit geneesmiddel kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bij therapeutische doses treden weinig bijwerkingen op. In zeldzame of zeer zeldzame gevallen zijn echter de volgende ongewenste effecten gemeld. Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij het meest voorkomende verschijnsel eerst wordt vermeld, volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zeldzaam ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare data).

Bloed-en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Anemie, niet-hemolytisch en beenmergdepressie, beenmergdepressie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Anafylaxe
	Stevens-Johnson-syndroom
Hartaandoeningen	
Zelden:	Oedeem
Bloedvataandoeningen	
Zelden:	Oedeem
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	Bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur en andere NSAID's
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zelden:	Exocriene pancreasaandoeningen, acute en chronische pancreatitis, hemorragie, buikpijn, diarree, nausea, braken, leverfalen, levernecrose, geelzucht
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden:	Leverdysfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden:	Pruritus, uitslag, zweten, purpura, angioedeem, urticaria
Nier-en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Nefropathie en tubulaire stoornissen

Paracetamol wordt veel gebruikt en meldingen van bijwerkingen zijn zeldzaam, en treden over het algemeen op in verband met overdosis.

Nefrotoxische effecten komen niet veel voor en zijn niet gemeld in verband met therapeutische doses, behalve na langdurige toediening.

#### 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel

#### **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering is onmiddellijke medische zorg noodzakelijk, ook als er geen significante vroege symptomen zijn.

Er bestaat een risico op vergiftiging, met name bij oudere personen, bij jonge kinderen, bij patiënten met leverziekte, in gevallen van chronisch alcoholmisbruik en bij patiënten met chronische ondervoeding zijn. Overdosering kan in deze gevallen fataal zijn.

Paracetamol kan leiden tot vergiftiging, met name bij oudere personen, jonge kinderen, patiënten met leverziekten, in gevallen van chronisch alcoholmisbruik en bij patiënten die chronisch ondervoed zijn. Overdosis kan in deze gevallen fataal zijn.

Leverschade is mogelijk bij volwassenen die 10 g of meer paracetamol hebben ingenomen. Inslikken van 5 g of meer paracetamol kan tot leverbeschadiging leiden indien de patiënt risicofactoren heeft (zie onder).

Aangenomen wordt dat overmatige hoeveelheden van een toxische metaboliet (meestal adequaat gedetoxificeerd door glutathion wanneer normale doses paracetamol worden ingenomen) onomkeerbaar worden gebonden aan leverweefsel.

Symptomen treden over het algemeen binnen de eerste 24 uur op en omvatten: nausea, braken, anorexie, bleekheid, en buikpijn, of patiënten kunnen asymptomatisch zijn.

Overdosering van paracetamol in een enkelvoudige toediening bij volwassenen of bij kinderen veroorzaakt levercelnecrose die vermoedelijk leidt tot volledige en onomkeerbare necrose, met als gevolg hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie die kunnen leiden tot coma en overlijden. Tegelijkertijd worden verhoogde spiegels van hepatische transaminases (AST, ALT) en bilirubine waargenomen samen met verhoogde protrombinespiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen.

Sommige patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op leverbeschadiging door paracetamoltoxiciteit.

Risicofactoren zijn o.a.:

Indien de patiënt

a. een langdurige behandeling ondergaat van carbamazepine, fenobarbiton, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren

of

b. regelmatig meer dan de aanbevolen hoeveelheden ethanol consumeert.

of

c. kans heeft op glutathiondepletie, bijv. eetstoornissen, cystische fibrose, hivinfectie, uithongering, cachexie.

### Spoedbehandeling

- Onmiddellijke opname in ziekenhuis.
- Afname van bloedmonster om de initiële paracetamolspiegel te bepalen.
- Maagspoeling
- Intraveneuze (of orale, indien mogelijk) toediening van het antidotum N-acetylcysteïne zo spoedig mogelijk, in overeenstemming met de nationale behandelingsrichtlijnen
- Symptomatische behandeling moet worden ingesteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige analgetica en antipyretica, Anilides, ATC code: N02BE01

Paracetamol is een antipyreticum en analgeticum. Paracetamol produceert antipyrese door werking op het hypothalamisch warmte-regulerend centrum en analgesie door verhoging van de pijndrempel. Paracetamol heeft een analgetische en antipyretische werking gelijk die van acetylsalicylzuur, maar het heeft geen nuttige anti-inflammatoire eigenschappen.

Paracetamol produceert het analgetische effect door de remming van prostaglandinesynthese. Prostaglandines lijken sensitiserende pijnreceptoren voor mechanische stimulatie of voor andere chemische mediators. Paracetamol verlaagt de lichaamstemperatuur bij patiënten met koorts maar verlaagt normale lichaamstemperatuur vrijwel nooit. Dit komt wederom door de remming van synthese en afgifte van prostaglandines. Het geneesmiddel werkt ook op de hypothalamus die antipyrese veroorzaakt; de warmteafdriving wordt verhoogd als gevolg van vaatverwijding en toename van de perifere doorbloeding.

Paracetamol wordt over het algemeen goed verdragen door patiënten die overgevoelig zijn voor acetylsalicylzuur.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Paracetamol wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal. Piekplasmaconcentraties treden 30 minuten tot 2 uur na orale dosering op.

### Distributie

Het distributievolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg lichaamsgewicht. Plasmaproteïnebinding is verwaarloosbaar bij de gebruikelijke therapeutische concentraties, hoewel dit dosisafhankelijk is.

### Biotransformatie

Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever en wordt in de urine uitgescheiden voornamelijk als glucuronide en sulfaatconjugaten met ongeveer 10% als glutathioneconjugaten.

### Eliminatie

Minder dan 5% wordt uitgescheiden als ongewijzigde paracetamol. De eliminatie halfwaardetijd varieert van 1

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In experimenteel dieronderzoek naar acute, subchronische en chronische toxiciteit van paracetamol in de rat en muis, werden gastro-intestinale laesies, veranderingen in de bloedwaarden, degeneratie van lever- en nierparenchym en zelfs necrose waargenomen. De oorzaken voor deze veranderingen werden toegeschreven aan het werkingsmechanisme aan de ene kant en aan de andere kant aan het metabolisme van paracetamol. Uitgebreide onderzoeken toonden geen bewijs voor een relevant genotoxisch risico van paracetamol in therapeutisch, d.w.z. niet-toxische dosis.

Langetermijn studies in de rat en muis leverde geen bewijs voor relevante tumorigenische effecten bij niet-hepatotoxische doseringen van paracetamol.

Paracetamol passeert de placenta.

Dierstudies toonden geen aanwijzingen voor reproductietoxiciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Tabletkern:*

Zetmeel, gepregelatiniseerd

Maïszetmeel

Povidon K-30

Stearinezuur

Talk

*Filmomhulsel:*

Opadry Wit (Y-I-7000) bevat:

Titaandioxide E171

Macrogol 400

Hypromellose 5cP

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Transparante PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen verpakt in kartonnen dozen.  
Witte HDPE flessen en een PP schroefdopsluiting

5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, en 60 filmomhulde tabletten voor blisterverpakking.  
30 en 100 filmomhulde tabletten voor HDPE flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten. Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Apotex Europe BV  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nederland

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

BE469155 (blisterverpakking)  
BE469164 (fles)

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

Datum eerste vergunningverlening : 30/01/2015  
Datum verlening van de vergunning : 18/08/2019 (CRD)

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

Datum van herziening van de tekst : 10/2018.

Datum van goedkeuring van de tekst : 10/2019.