

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Panadol Zapp, filmomhulde tabletten 500 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, filmomhulde tabletten waarbij de letter 'P' in de tablet afgedrukt is.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij hoofdpijn, kiespijn, spierpijn, spit, zenuwpijn, menstratiepijn, koorts en pijn bij griep en verkoudheid, koorts en pijn na vaccinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

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

Kinderen boven de 12 jaar (> 40 kg lichaamsgewicht):

per keer 1 tablet, maximaal 4-6 keer per 24 uur.

Aanwijzingen voor gebruik:

- Panadol Zapp is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.
- 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, 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

Wijze van toediening:
Tablet doorslikken met voldoende water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor paracetamol of voor één van de andere bestanddelen van de tablet.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of frequent gebruik wordt ontmoedigd.
- Voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierfunctiestoornissen.
- De patiënten moeten het advies krijgen om geen andere producten gelijktijdig te gebruiken die ook paracetamol bevatten.
- Het in één keer innemen van meerdere dagelijkse doses kan ernstige schade aan de lever toebrengen; in dergelijke gevallen 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.
- 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 gehandeld 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.

Elke tablet bevat 173 mg natrium (=346 mg natrium per dosis van 2 tabletten)
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duiden niet op ongewenste effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene door paracetamol. Dierstudies toonden geen teratogene of foetotoxische effecten van paracetamol. In therapeutische doseringen kan Pandol Zapp tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding: paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Panadol Zapp kan in therapeutische doseringen worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Bij 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).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie.

Zeer zelden: pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergieën (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 aandoeningen:

Zelden: depressie, verwardheid, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: tremor, hoofdpijn

Oogafwijkingen:

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: afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht

Zeer zelden: hepatotoxiciteit

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.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: pruritus, uitslag, zweten, purpura, urticaria

Zeer zelden: exantheem

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 toedieningsplaatsaandoeningen

Zelden: duizeligheid (exclusief vertigo), malaise, pyrexie, sedatie, niet nader gespecificeerde geneesmiddeleninteractie.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: overdosering en vergiftiging

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 en bij patiënten die enzyminducerende middelen gebruiken. Overdosering kan fataal zijn. Zie ook sectie 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.

Spoedbehandeling:

- onmiddellijke ziekenhuisopname, zelfs als er geen symptomen van overdosering aanwezig zijn.
- na overdosering dient voor de start van de behandeling zo snel mogelijk een bloedmonster te worden afgenomen ter bepaling van het paracetamol gehalte.
- 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 10^e 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.

Van hoge doseringen natrium bicarbonaat kunnen maag-darm symptomen, zoals oprispingen en misselijkheid, verwacht worden. Bovendien kunnen hoge doseringen natrium bicarbonaat hypernatriëmie veroorzaken; elektrolyten dienen gecontroleerd te worden en de patiënten overeenkomstig behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: N02BE01.

Paracetamol heeft zowel een analgetische als een 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 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.

In een acute pijnstudie met Panadol Zapp was er geen verschil in aanvangstijd van pijnverlichting tussen nuchtere en gevoede personen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. Natriumbicarbonaat versnelt het uiteenvallen van de tablet in de maag. Daarnaast bevordert natriumbicarbonaat de maaglediging, waardoor de paracetamol in de dunne darm komt vanwaar het wordt geabsorbeerd. Na inname van Panadol Zapp tabletten wordt de maximale plasmaconcentratie na 15 minuten tot 1,5 uur bereikt (mediaan 35 minuten). Na inname van gewone paracetamol tabletten wordt de maximale concentratie na 30 minuten tot 2 uur bereikt (mediaan 75 minuten).

De mate van absorptie van Panadol Zapp tabletten is equivalent aan dat van Panadol Gladde tabletten zoals aangetoond door de AUC.

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.

Metabolisme:

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.

Eliminatie:

Paracetamol wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met de urine. 90% van de ingenomen dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van het glucuronide (60-80%) en het sulfaatconjugaat (20-30%), en ca. 5% onveranderd. 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.

- 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

- 6.1 Lijst van hulpstoffen
Natriumbicarbonaat (E 500(II))
Microkristallijne cellulose (E 460)
Gepregelatiniseerde (maïs) zetmeel
Maïs zetmeel
Magnesium stearaat (E 470B)
Povidon (E 1201)
Kaliumsorbaat (E 202)
Carnaubawas (E 903)

De tabletten zijn gecoat met Opadry II Y-22-7719 White, dit bevat titaniumdioxide (E171), polydextrose (E 1200), hypromellose (E 464), glyceroltriacetaat (E 1518) en polyethyleenglycol.

- 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

- 6.3 Houdbaarheid
3 jaar.

- 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Droog bewaren in de originele verpakking beneden 25°C.
Het geneesmiddel dient buiten het bereik van kinderen te worden bewaard.

- 6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen
Doosjes van 8, 10, 14, 16, 20, 32 of 48 omhulde tabletten, verpakt in doordrukstrips (PVC/Al).
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**
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare B.V.
Postbus 757
3700 AT Zeist

- 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
Panadol Zapp is in het register ingeschreven onder RVG 26469.
- 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
5 Augustus 2002
- 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**
Laatste volledige herziening: 20 juli 2012