

KNMP ONDERZOEK

PARACETAMOL 500 MG TABLETTEEN - 2020



COLOFON:

Productie: Laboratorium der Nederlandse
Apothekers van de KNMP

Foto's: Shiwai Ng

Den Haag, 27 augustus 2020

KNMP ONDERZOEK PARACETAMOL

AANLEIDING

NRC en Zembla hebben op 10 juli 2020 artikelen gepubliceerd over de kwaliteit van paracetamol. Centraal daarin stond de vervuiling van de grondstof paracetamol met de mogelijk kankerverwekkende stof parachlooraniline (PCA). Op 14 juli publiceerde NRC een interview met voorzitter Aris Prins van de KNMP, waarin de beroepsorganisatie van apothekers - ingegeven door wetenschappelijke nieuwsgierigheid - een onderzoek naar paracetamol in Nederland aankondigde. Met een eigen laboratorium heeft de KNMP de instrumenten in huis om materialen te testen op de mate van vervuiling.

SAMENVATTING RESULTATEN

Het Laboratorium der Nederlandse Apothekers (LNA) van de KNMP heeft in augustus 2020 van 19 verschillende merken paracetamol 500 mg tabletten steeds één charge onderzocht op PCA. De detectiegrens van de gehanteerde bepalingmethode in aanmerking genomen, is aangetoond dat geen van de onderzochte merken PCA bevatte. De veiligheid van het gebruik van paracetamol staat voor de apothekersorganisatie niet ter discussie.

De toelaatbare inname aan PCA volgens de ICH guideline M7, die de Europese Geneesmiddelenautoriteit EMA hanteert, bedraagt 34 microgram per dag. Blijkens het onderzoek wordt deze grens in geen geval ook maar enigszins benaderd.



Voorzitter Aris Prins van de KNMP: „Het onderzoek bevestigt onze eerdere uitspraken over het veilig gebruik van dit geneesmiddel. De mensen kunnen paracetamol gewoon blijven innemen. Voor de productie van paracetamol gelden zuiverheidslimieten, zoals deze voor alle geneesmiddelen aan de orde zijn. Uit ons onderzoek blijkt dat het geteste materiaal in alle gevallen ruimschoots, met liefst minimaal een factor twintig, binnen de limiet is gebleven.”

BESCHOUWING RESULTATEN

Tijdens de testen in het Laboratorium der Nederlandse Apothekers is aangetoond dat geen van de 19 onderzochte merken paracetamol 500 mg tabletten PCA bevatte, rekening houdend met de detectiegrens van de gehanteerde bepalingmethode. PCA kan in het laboratorium van de KNMP worden aangetoond in een tablet van 500 mg als de tablet ten minste 0,3 microgram PCA bevat. In het slechtst denkbare geval betekent dit meetresultaat dus dat een paracetamoltablet van 500 mg iets minder dan 0,3 microgram PCA zou kunnen bevatten.

In het Informatorium Medicamentorum van de KNMP wordt beschreven dat de maximale dagdosering van paracetamol, te gebruiken bij pijn en koorts als zelfzorgmiddel - zonder tussenkomst van een arts en zonder recept - 3 gram per dag is. Een patiënt die 6 tabletten van 500 mg op een dag slikt, zou blijkens de testen zodoende maximaal 1,8 microgram (6 maal 0,3 microgram) PCA per dag binnen krijgen. Dit zou het geval zijn als de aanwezigheid van PCA dichtbij de grens zit tot waar valt te meten. De toelaatbare dagelijkse inname aan PCA bedraagt 34 microgram per dag volgens de ICH guideline M7, die de Europese Geneesmiddelenautoriteit EMA hanteert. Dat is een factor van bijna 20 hoger dan de charges van de onderzochte merken.

DETECTIEGRENSEN

De detectiegrens is de laagste concentratie van een stof die nog gemeten kan worden met de gebruikte laboratoriumapparatuur. Onder deze waarde is de meting niet betrouwbaar meer en kan niet met zekerheid worden vastgesteld of een stof, in dit geval PCA, aanwezig is. De concentratie bevindt zich dan ergens tussen de 0 en de detectiegrens.

De detectiegrens wordt bepaald door het type meetapparatuur. Per laboratorium verschilt de detectiegrens van een bepalingmethode voor een stof. Dat is geen probleem, zolang de detectiegrens maar laag genoeg is om een uitspraak te kunnen doen over een specifieke vraagstelling.

Voorbeeld: 1 gram van een stof mag maximaal 1 microgram verontreiniging bevatten. De meetapparatuur is ongeschikt voor het beoogde doel als de laagste concentratie die gemeten kan worden 2 microgram per gram stof is. Immers dan kan in de stof de concentratie aan verontreiniging zowel 0,5 microgram per gram zijn, wat zou voldoen aan de eis, maar de concentratie kan ook 1,5 microgram per gram zijn, wat niet zou voldoen.

EENHEDEN

kilogram	kg	1000 gram
gram	g	1 gram
milligram	mg	1 duizendste gram
microgram	µg	1 miljoenste gram

1 kg = 1000 gram

1 gram = 1000 mg

1 mg = 1000 µg



RESULTATEN ONDERZOEK NRC EN ZEMBLA

Journalisten van NRC en Zembla hebben 3 verschillende monsters paracetamol grondstof, afkomstig van de Chinese fabriek Anqui Lu'an, laten onderzoeken op de aanwezigheid van PCA. Per kg grondstof waren de resultaten 5 tot 6 milligram. Hierna wordt uitgegaan van een grondstof met 6 milligram per kg als worst case.

6 milligram PCA per kilogram paracetamol komt overeen met 6 microgram PCA per gram paracetamol. Als deze grondstof verwerkt zou zijn in een tablet van 500 mg paracetamol, dan zou deze tablet 3 microgram PCA bevatten. De toelaatbare dagelijkse inname aan PCA bedraagt 34 microgram per dag. Bij een maximale dosering van 6 tabletten per dag, zou de inname 18 microgram per dag zijn. Deze resultaten zitten bijna vijftig procent onder de limiet.

Voor het afgesloten onderzoek door het LNA is een maximum van 1,8 microgram per dag aan de orde. Dat ligt een factor tien beneden het onderzoek door NRC en Zembla en een factor bijna twintig beneden de limiet.

Als in de onderzochte charges paracetamoltabletten de in NRC beschreven vervuilde grondstof was gebruikt, dan zou het LNA dit hebben vastgesteld.

Een uitspraak of de in het NRC beschreven vervuilde grondstof paracetamol ook in producten op de Nederlandse markt heeft gezeten, kan niet worden gedaan. Immers, het LNA heeft een steekproef van 19 beschikbare paracetamol producten onderzocht. In totaal gaat het om een veelvoud van merken en charges. In de onderzochte charges heeft de betreffende vervuilde paracetamol in ieder geval niet gezeten.

TOELICHTING ONZUIVERHEDEN IN GENEESMIDDELEN

Bij de productie van geneesmiddelen kunnen in zeer kleine hoeveelheden andere chemische verbindingen gevormd worden. Dit is niet te voorkomen en geldt voor elke syntheseroute. Daarom zijn er strenge veiligheidslimieten.

Voor PCA geldt de strikte ICH guideline M7 - limiet van maximaal 34 microgram inname per dag.

PCA is volgens diverse publicaties 'mogelijk kankerverwekkend'. Veiligheidshalve is gekozen voor een uiterst conservatieve en strenge benadering voor het uitrekenen van een limiet. De maximale limiet die aanwezig mag zijn is gebaseerd op een zeer klein risico: één persoon extra die kanker krijgt op 100.000 mensen die levenslang dagelijks de maximale dosering paracetamol gebruiken. Bij kortdurend gebruik is het risico nog vele malen lager. Farmaceutische bedrijven moeten voldoen aan deze limiet om hun geneesmiddel op de markt te mogen brengen.

Onzuiverheden worden gelimiteerd door de Europese Farmacopee en gecontroleerd door laboratoria. Geen enkele syntheseroute is per definitie veiliger dan een andere. Door alle veiligheidslimieten in de Europese Farmacopee, die rekening houden met alle mogelijke syntheseroutes, is elke grondstof voor een geneesmiddel veilig, als deze voldoet aan de limieten.



VERANTWOORDING

Het onderzoek van de KNMP is begrensd tot een steekproef van tabletten van 500 mg paracetamol. Andere toedieningsvormen, zoals zetpillen, capsules, poeders, stroop/drank en infusievloeistof, zijn niet in het onderzoek betrokken. Dit geldt eveneens voor andere sterktes en combinatieproducten van paracetamol.

In totaal zijn 19 verschillende merken 500 mg tabletten ingekocht bij apotheken en instanties buiten het apotheekkanaal. Van elk merk is steeds als steekproef één charge ingekocht en onderzocht.

In totaal zijn 11 merken ingekocht bij een openbare apotheek. Het betreft allemaal merken die zich in de top 15 bevinden van de SFK op basis van het aantal verstrekkingen over de afgelopen 12 maanden. Met de onderzochte merken is meer dan negentig procent van het totaal aantal verstrekkingen van paracetamol 500 mg tabletten gedekt. In totaal zijn 8 merken paracetamol tabletten ingekocht bij supermarkten, drogisten en tankstations. Daar zitten ook merken tussen die bij de apotheek verkrijgbaar zijn.

In de tabel hiernaast staat een opsomming van alle onderzochte merken. Naast het merk is vermeld het RVG (Register Verpakte Geneesmiddelen) nummer, de naam van de handelsvergunninghouder en het chargenummer.

ONDERZOEKSMETHODE

Het LNA heeft als analysemethode de HPLC-methode gehanteerd, die in de Europese Farmacopee beschreven staat om de kwaliteit van de grondstof paracetamol te beoordelen. Deze methode is ook bruikbaar gebleken om het eindproduct, 500 mg tabletten, te beoordelen. Het betreft monografienummer 04/2018:0049 uit de 10e editie van de Europese Farmacopee.

In de betreffende grondstofmonografie worden 14 onzuiverheden van paracetamol beschreven die met deze methode kunnen worden gedetecteerd indien aanwezig. PCA wordt daar niet bij genoemd, maar uit onderzoek van het LNA blijkt dat PCA ook met deze methode gedetecteerd kan worden.



	MERK	RVG (Register Verpakte Geneesmiddelen)	Handelsvergunning-houder	Charge-nummer	Waar gekocht
1	Paracetamol Apotex 500 mg tabletten	RVG 52239	Aurobindo Pharma	3009756	Apotheek
2	Paracetamol Teva 500 mg tabletten	RVG 33387	Teva Nederland	2570184A	Apotheek
3	Boots Pharmaceuticals paracetamol 500 mg tabletten	RVG 34611	Alliance Healthcare Nederland	2570197B	Apotheek
4	Paracetamol Sandoz 500 mg tabletten	RVG 21926=52239	Sandoz	3483156	Apotheek
5	Roter paracetamol tabletten 500 mg	RVG 28771=52239	Vemedica Manufacturing	3515598	Apotheek
6	Paracetamol Sanias 500 mg tabletten	RVG 20572	Aurobindo Pharma	19292A	Apotheek
7	Paracetamol HTP caplet 500 mg tabletten	RVG 23569	Healthypharm	FYI019013	Apotheek
8	Paracetamol SAM 500 mg tabletten	RVG 101932	Nederlandse Service Apotheek Beheer	DWJ020001	Apotheek
9	Livsane Paracetamol 500 mg tabletten	RVG 34614	Brocef Supplies & Services	2570197A	Apotheek
10	Paracetamol CF 500 mg tabletten,	RVG 53055	Centrafarm	ATD128064	Apotheek
11	Paracetamol 500 mg tabletten Samenwerkende Apothekers	RVG 12253	Samenwerkende Apothekers Nederland	2560031A	Apotheek
12	Panadol Gladde tablet	RVG 18550	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	2U5C	niet-apotheek
13	Albert Heijn paracetamol 500 mg tabletten	RVG 103682	Albert Heijn	GOR010010	niet-apotheek
14	Paracetamol RXT 500 mg tabletten (van Lidl)	RVG 125889=109490	RXT	2002053	niet-apotheek
15	Etos paracetamol 500 mg tabletten	RVG 33987	Etos	3534483	niet-apotheek
16	Paracetamol 500 mg HTP Huismerk (van Kruidvat)	RVG 28688=53055	Healthypharm	FIS019024	niet-apotheek
17	Paracetamol HTP 500 mg tabletten (van Esso)	RVG 20652=53055	Healthypharm	GGP010001	niet-apotheek
18	Idyl paracetamol 500 mg tabletten (van DA drogist)	RVG 28891=53055	SDG Farma	GJN019007	niet-apotheek
19	Trekpleister paracetamol 500 mg tabletten	RVG 24254=52239	Marel	3604675	niet-apotheek



KNMP

Alexanderstraat 11

2514 JLDen Haag

T 070 373 73 73

E communicatie@knmp.nl