SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perdolan baby's 100 mg, zetpillen
Perdolan kleuters 200 mg, zetpillen
Perdolan kinderen 350 mg, zetpillen
Perdolan kinderen 32 mg/ml, siroop
Perdolan volwassenen 500 mg, zetpillen
Perdolan volwassenen 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zetpillen:
Baby's:
Een zetpil *baby's* bevat 100 mg paracetamol.
Hulpstoffen met bekend effect: 1 zetpil bevat 47,73 mg polysorbaat 20, 0,11 mg butylhydroxyanisol en 0,11 mg butylhydroxytolueen.

Kleuters:
Een zetpil *kleuters* bevat 200 mg paracetamol.
Hulpstoffen met bekend effect: 1 zetpil bevat 47,73 mg polysorbaat 20, 0,11 mg butylhydroxyanisol en 0,11 mg butylhydroxytolueen.

Kinderen:
Een zetpil *kinderen* bevat 350 mg paracetamol.
Hulpstoffen met bekend effect: 1 zetpil bevat 47,73 mg polysorbaat 20, 0,11 mg butylhydroxyanisol en 0,11 mg butylhydroxytolueen.

Volwassenen:
Een zetpil *volwassenen* bevat 500 mg paracetamol.
Hulpstoffen met bekend effect: 1 zetpil bevat 47,73 mg polysorbaat 20, 0,22 mg butylhydroxyanisol en 0,22 mg butylhydroxytolueen.

Siroop:
1 ml siroop bevat 32 mg paracetamol.
Hulpstoffen met bekend effect: 1 ml siroop bevat 310 mg sucrose, 127,4 mg sorbitol, 104,8 mg propyleenglycol, 1,5 mg natriumbenzoaat, 0,5 mg benzoëzuur en 0,05 mg oranjegeel S.

Tabletten:
Een tablet bevat 500 mg paracetamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpil
Tablet
Siroop

De tabletten hebben een breuklijn waardoor ze gemakkelijker doormidden gebroken kunnen worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perdolan is aangewezen voor de symptomatische behandeling van koorts en pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn en gelimiteerd tot de periode waarin de symptomen aanwezig zijn.

Dosering

Kinderen en adolescenten (lichaamsgewicht < 50 kg)
De gebruikelijke dosis is 15 mg/kg per keer, tot maximaal 4 maal per dag. Het toedieningsinterval dient tenminste 4 uur te bedragen. De maximale doses zijn 15 mg/kg per inname en 60 mg/kg/dag.

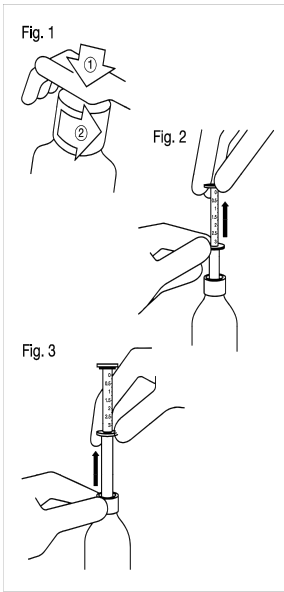
Zetpillen:
100 mg voor baby's:
tot 5 kg: 1 zetpil van 100 mg, tot 3 maal per dag;
5 tot 10 kg: 1 zetpil van 100 mg, tot 6 maal per dag.

200 mg voor kleuters:
10 tot 15 kg (1-3 jaar): 1 zetpil van 200 mg, tot 3 à 4 maal per dag;
16 tot 20 kg (4-5 jaar): 1 zetpil van 200 mg, tot 5 à 6 maal per dag.

350 mg voor kinderen:
21 tot 30 kg (6-9 jaar): 1 zetpil van 350 mg, tot 4 maal per dag;
31 tot 39 kg (10-12 jaar): 1 zetpil van 350 mg, tot 6 maal per dag.

Siroop:
Elke fles Perdolan siroop bevat een pipet met gradaties van 1 kg, equivalent met 15 mg paracetamol. 15 mg paracetamol komt overeen met de gebruikelijke eenheidsdosis per kg. Deze dosis mag tot 4 maal per dag worden toegediend. De pipet laat een dosering toe tot een lichaamsgewicht van 13 kg.

Gebruiksaanwijzing voor het openen van de fles en het gebruik van de pipet:
1. Schud de fles telkens voor gebruik.
2. De fles dient als volgt te worden geopend: duw de plastieken schroefdop naar beneden terwijl u tegenwijzerzin draait (Figuur 1). Breng de pipet in de fles.
3. Hou de onderste ring van de pipet vast. Zuig de vloeistof op door te trekken aan de bovenste ring tot het streepje dat overeenkomt met het aantal kilo's dat het kind weegt (tenzij anders voorgeschreven door de arts) (Figuur 2).
4. Neem de volledige pipet uit de fles (Figuur 3).
5. Ledig de pipet in een weinig drank door de bovenste ring naar beneden te schuiven.
6. Reinig de pipet met water. Sluit de fles met de plastieken schroefdop.



Tabletten:
Vanaf 25 kg (8 jaar): ½ tablet, tot 6 maal per dag;
Vanaf 50 kg (14 jaar): 1 à 2 tabletten, tot 3 maal per dag.

Adolescenten en volwassenen (lichaamsgewicht > 50 kg)
De gebruikelijke dosis is 500 mg à 1 g per keer, zo nodig respectievelijk elke 4 of 6 uur te herhalen, tot 3 g per dag. In geval van meer intense pijn of koorts, kan de dagdosis worden verhoogd tot 4 g per dag.
Het toedieningsinterval dient ten minste 4 uur te bedragen. De maximale doses zijn 1 g per keer en 4 g per dag.
Voor volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is de maximale dagdosis 60 mg/kg/dag.

Tabletten:
1 à 2 tabletten, tot 3 maal per dag.

Maximaal 6 tabletten per dag en maximaal 2 tabletten per keer innemen.
De tabletten zijn door hun speciale vorm gemakkelijker in te slikken dan gewone tabletten. Ze kunnen het best met wat vloeistof worden ingenomen.

Zetpillen 500 mg:
1 à 2 zetpillen, tot 3 maal per dag.

Maximaal 6 zetpillen per dag en maximaal 2 zetpillen per keer toedienen.
Het inbrengen van de zetpillen wordt vergemakkelijkt door ze te bevochtigen.

Verminderde leverfunctie, chronisch alcoholgebruik
Bij patiënten met een verminderde leverfunctie, moet de dosis worden verminderd of het doseringsinterval verlengd.

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 2 g in de volgende situaties:
- Leverinsufficiëntie
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)
- Chronisch alcoholgebruik

Nierinsufficiëntie
In geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis verminderd worden:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10 – 50 ml/min	500 mg elke 6 uur
< 10 ml/min	500 mg elke 8 uur

Ouderen
Op basis van farmacokinetische gegevens is er geen dosisaanpassing nodig. Men moet echter rekening houden met het feit dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen.

Wijze van toediening

Zetpillen:
Rectaal gebruik.

Siroop en tabletten:
Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.
- Een arts dient geraadpleegd te worden indien de pijn of koorts langer dan 3 dagen aanhoudt.
- De maximale dosis mag in geen geval overschreden worden. Om het risico van een overdosis te vermijden, mogen geen andere paracetamol-bevattende producten gelijktijdig ingenomen worden.
- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie en hemolytische anemie.
- Langdurig gebruik van alle mogelijke pijnstillers tegen hoofdpijn kan de hoofdpijn erger maken. Als deze situatie zich voordoet of wordt vermoed, moet medisch advies worden verkregen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van medicatie-overgebruik-hoofdpijn (MOH) moet worden vermoed bij patiënten die vaak of dagelijkse hoofdpijnen hebben ondanks (of vanwege) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.
- Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren, die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik en zeer magere volwassenen (< 50kg). De dosering dient in deze gevallen aangepast te worden (zie rubriek 4.2).
- 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 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 controleaanbevolen. Meting van 5-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

- Het in eenmaal innemen van meerdere dagdoses kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet altijd op. Toch dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen, omwille van het risico van irreversibele leverschade (zie rubriek 4.9).
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, dehydratie en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn eveneens risicofactoren voor het optreden van hepatotoxiciteit en kunnen de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden.
- Bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met 60 mg/kg paracetamol per dag, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd, behalve in het geval van ineffectiviteit.
- Bij hoge koorts, of tekenen van een secundaire infectie of voortduren van de klachten, dient een arts geraadpleegd te worden.
- Zeer zelden werden ernstige huidreacties zoals acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGPE), Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld bij patiënten die behandeld werden met paracetamol. Patiënten moeten geïnformeerd worden over mogelijke ernstige huidreacties. Het gebruik van paracetamol moet stopgezet worden bij de eerste tekenen van huiduitslag of enig ander teken van een overgevoeligheidsreactie.
- Perdolan zetpillen bevatten butylhydroxyanisol en butylhydroxytolueen. Deze hulpstoffen kunnen plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en slijmvliezen.
- Perdolan zetpillen bevat polysorbaat dat allergische reacties kan veroorzaken.
- Perdolan siroop bevat 59,72 mg sorbitol per gradatie van 1 kg. Sorbitol is een bron van fructose. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen. Sorbitol kan maag-darmklachten veroorzaken en een licht laxerende werking hebben.
- Perdolan siroop bevat 145,31 mg sucrose per gradatie van 1 kg. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus.
- Perdolan siroop bevat 49,13 mg propyleenglycol per gradatie van 1 kg. Gelijktijdige toediening met een substraat van alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 5 jaar. Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld. Medische controle is noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Diverse bijwerkingen zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.
- Perdolan siroop bevat 0,70 mg natriumbenzoaat en 0,23 mg benzoëzuur per gradatie van 1 kg. Deze hulpstoffen kunnen geelzucht bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren door een stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophopingen van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel).
- Perdolan siroop bevat oranjegeel S, dat allergische reacties kan veroorzaken.
- Perdolan siroop bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Warfarine en andere coumarinederivaten:

Bij de meeste patiënten die chronisch warfarine nemen, heeft occasioneel gebruik van paracetamol weinig of geen invloed op de INR. Er is evenwel controverse over de mogelijkheid dat paracetamol de anticoagulerende werking van warfarine of andere coumarinederivaten kan versterken.

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Sommige metabolieten van paracetamol zijn hepatotoxisch, en daarom kan gelijktijdige toediening met krachtige enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) leiden tot hepatotoxische reacties, vooral bij gebruik van hoge doses paracetamol.

Flucloxacilline:
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).

Colestyramine:
Colestyramine kan de absorptie van paracetamol verminderen. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, dan moet paracetamol minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine worden ingenomen.

Enzyminductoren en alcohol:
Het risico van hepatotoxiciteit is mogelijk verhoogd bij gebruik van enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine en alcohol. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).

Probenecid:
Probenecid kan de klaring van paracetamol quasi halveren, door remming van de conjugatie met glucuronzuur. Een verlaging van de dosis paracetamol dient te worden overwogen bij gelijktijdige behandeling met probenecid.

Zidovudine:
Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Het chronisch/veelvuldig gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld, dient te worden vermeden. Indien chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, dienen witte bloedcellen en leverfunctie te worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten .

Vitamine K-antagonisten:
Versterking van het effect van vitamine K-antagonisten kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol. In dit geval is een regelmatige controle van de *International Normalised Ratio* (INR) aanbevolen.

Lamotrigine:
Afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, als gevolg van mogelijke inductie van het metabolisme in de lever.

Metoclopramide en domperidon:
Versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.

Interactie met diagnostische testen:
De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed door de fosforwolfraamzuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidasemethode.

Chlooramfenicol:
Mogelijke versterking van de toxiciteit van chlooramfenicol, door remming van levermetabolisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde zwangerschappen) wijzen niet op misvorming of 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.

Borstvoeding
Paracetamol en zijn metabolieten wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Perdolan worden geen effecten verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen. Perdolan kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen, geïdentificeerd tijdens post-marketing ervaring met paracetamol, en gebaseerd op spontane meldingen, zijn hieronder weergegeven. De frequenties volgen de volgende conventie:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		thrombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	anemie
Immuunsysteem-aandoeningen	allergische reacties,	allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			metabole acidose met verhoogde anion gap*
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn,		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn, diarree, nausea, braken, constipatie		
Lever- en galaandoeningen	gestoorde leverfunctie, leverfalen, levernecrose,	hepatotoxiciteit	hepatitis

	icterus		
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus, rash, zweten, angio-oedeem, urticaria	zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld	fixed eruption
Nier- en urineweg-aandoeningen		steriele pyurie (troebele urine)	nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	duizeligheid, malaise,		
Onderzoeken		verhoogde transaminasen**	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	overdosis en intoxicatie		

*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.
**Lichte stijgingen van de transaminasespiegel kunnen zich voordoen bij sommige patiënten die in de samenvatting van de productkenmerken vermelde dosissen paracetamol nemen. Deze stijgingen gaan niet gepaard met leverfalen en worden gewoonlijk opgelost als de therapie wordt voortgezet of als de patiënt stopt met het nemen van paracetamol.

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
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, jonge kinderen, lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminducerende middelen en bij zeer magere volwassenen (< 50 kg).

De levertoxiciteit treedt dikwijls pas 24 tot 48 uur na de inname op. Overdosering kan fataal zijn. In geval van overdosering moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd, zelfs als er geen symptomen zijn.

Symptomen
Misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, buikpijn treedt gewoonlijk op binnen de eerste 24 uur.

Een sterke overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen en 150 mg/kg bij kinderen) veroorzaakt ernstige levertoxiciteit, met hepatische cytolyse, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Tegelijkertijd zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaatdehydrogenase en bilirubine vastgesteld, in combinatie met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na toediening).

De drempel voor levertoxiciteit kan verlaagd zijn bij aanwezigheid van hogergenoemde risicofactoren.

Spoedprocedure
- onmiddellijke hospitalisatie
- bloedafname, om de initiële paracetamol plasmaconcentratie te bepalen
- toedienen van het antidotum N-acetylcysteïne, intraveneus of oraal, indien mogelijk binnen de 8 uren na inname
- toedienen van actieve kool, indien binnen het uur na de inname
- symptomatische behandeling

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica en antipyretica, ATC-code: N02BE01

- Het actieve bestanddeel van Perdolan is paracetamol, een aminofenolderivaat met antipyretische en analgetische eigenschappen. Het verlaagt de koorts door zijn activiteit op het warmteregulerende centrum in de hypothalamus en reduceert de pijn door het verhogen van de pijndrempel. De remming van de prostaglandinesynthese staat centraal in beide activiteiten.
- Paracetamol veroorzaakt geen irritatie, noch erosie van het maagslijmvlies of verborgen bloedverlies.
- In de pediatrie wordt paracetamol omwille van zijn grotere veiligheid verkozen als middel voor de behandeling van koorts en pijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Paracetamol via orale weg toegediend wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd uit de gastro-intestinale tractus, voornamelijk in de dunne darm. Dit gebeurt door passief transport. De relatieve biologische beschikbaarheid varieert van 85 % tot 98 %. Bij individuele volwassenen wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt binnen het uur na inname, en varieert van 7,7 tot 17,6 mcg/ml bij een eenmalige dosis van 1000 mg. Maximale steady state plasmaconcentraties na een dosis van 1000 mg elke 6 uur, varieert van 7,9 tot 27,0 mcg/ml. In een studie bij kinderen met koorts, werd een gemiddelde maximale concentratie van 14,6 +/- 2,6 mcg/ml bereikt binnen 0,55 +/- 0,09 uur na een dosis van 12,5 mg/kg.

Rectaal
De rectale biologische beschikbaarheid van paracetamol bij baby's en kinderen varieert, relatief t.o.v. een orale dosis, van 52 tot 78 %. Maximale concentraties van 2 tot 10 µg/ml werden ongeveer 1 tot 4 uur na een rectale dosis van 13 mg/kg bereikt.

Invloed van voedsel
Alhoewel piekconcentraties van paracetamol vertraagd zijn als toegediend met voedsel, wordt de mate van absorptie niet beïnvloed. Paracetamol kan onafhankelijk van maaltijden ingenomen worden.

Distributie
Paracetamol wordt erg gedistribueerd over de meeste lichaamsweefsels, behalve in vet. Het schijnbaar distributievolume is 0,7 tot 1 l/kg bij kinderen en volwassenen. Een relatief klein deel (10 tot 25 %) van paracetamol is gebonden aan plasmaproteïnes.

Biotransformatie
Paracetamol wordt primair door de lever gemetaboliseerd; dit metabolisme omvat drie belangrijke wegen: glucuronideconjugatie, sulfaatconjugatie en oxidatie via het cytochroom P450 enzyme. De

oxidatieve weg vormt een reactief intermediair dat door glutathionconjugatie wordt gedetoxifieerd, en zo inerte cysteïne- en mercaptuurzuur-metabolieten vormt. Het voornaamste betrokken cytochroom P450 iso-enzym *in vivo* schijnt CYP2E1 te zijn, hoewel CYP1A2 en CYP3A4 beschouwd werden als mineure wegen gebaseerd op *in vitro* microsomale gegevens. Vervolgens werd gezien dat de *in vivo* bijdrage van zowel CYP1A2 als CYP3A4 te verwaarlozen is.

Bij volwassenen wordt het merendeel van paracetamol geconjugeerd met glucuronzuur en in mindere mate met sulfaat. De metabolieten afkomstig van glucuronide, sulfaat en glutathion missen biologische activiteit. Bij premature kinderen, pasgeborenen en jonge kinderen, is het sulfaatconjugaat predominant.

Bij volwassenen met leverschade van verschillende ernst en oorzaak hebben verscheidene metabole studies aangetoond dat de biotransformatie van paracetamol gelijkaardig is aan deze bij gezonde volwassenen, maar een beetje trager. Belangrijk is dat opeenvolgende dagelijkse dosering van 4 g per dag glucuronidatie (een niet-toxische pathway) induceert in gezonde volwassenen en volwassenen met leverschade, wat resulteert in een verhoogde totale klaring van paracetamol over tijd en een beperkte plasma accumulatie.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol bedraagt ongeveer 2 tot 3 uur bij volwassenen en ongeveer 1,5 tot 3 uur bij kinderen. Dit is ongeveer 1 uur langer bij pasgeborenen en bij cirrosepatiënten.
Paracetamol wordt geëlimineerd uit het lichaam onder de vorm van glucuronide- (45-60 %) en sulfaatconjugaten (25-35 %), thiolen (5-10 %) zoals cysteïne- en mercaptuurmetabolieten, en catecholen (3-6 %) die in de urine worden uitgescheiden.
Renale klaring van onveranderd paracetamol bedraagt ongeveer 3,5 % van de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Zetpillen: halfsynthetische glyceriden, polysorbaat 20, colloïdaal siliciumdioxide, butylhydroxyanisol (E320), butylhydroxytolueen (E321).

Siroop: sucrose, niet-kristallijne sorbitol-oplossing 70 % (E420), macrogol 1500, propyleenglycol, glycerol, kersenaroma (bevat propyleenglycol), natriumbenzoaat (E211), anhydrisch citroenzuur (E330), benzoëzuur (E210), erythrosine (E127), oranjegeel S (E110), gezuiverd water.

Tabletten: maïszetmeel, polyvidon K30, natriumcroscarmellose, siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Zetpillen: 3 jaar
Siroop: 3 jaar
Tabletten: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zetpillen:
Baby's: verpakking met 12 zetpillen van 100 mg paracetamol.
Kleuters: verpakking met 12 zetpillen van 200 mg paracetamol.
Kinderen: verpakking met 12 zetpillen van 350 mg paracetamol.
Volwassenen: verpakking met 12 zetpillen van 500 mg paracetamol.

Siroop:
Fles met 200 ml siroop met 32 mg paracetamol per ml (met pipet).

Tabletten:
Blisterverpakking met 20, 30, 60, 96, 100 (kliniekverpakking) tabletten van 500 mg per tablet.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Kenvue Belgium NV
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zetpillen:
Baby's: BE091357
Kleuters: BE091366
Kinderen: BE091375
Volwassenen: BE147691
Siroop: BE169285
Tabletten: BE145853

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Zetpillen:
Baby's: 12 juni 1987
Kleuters: 1 september 1975
Kinderen: 1 september 1975
Volwassenen: 2 juni 1989
Siroop: 9 mei 1995
Tabletten: 19 december 1988

Datum van laatste verlenging: 17 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025
Goedkeuringsdatum FAGG: 07/2026