

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARO Paracetamol vloeibaar, stroop 120 mg/5 ml

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per 5 ml stroop 120 mg paracetamol.

Hulpstoffen met bekend effect:

- gehydrogeneerde glucose stroop (vloeibare maltitol): 360 mg/ml
- natriummethylparahydroxybenzoaat: 1,15 mg/ml
- natriumpropylparahydroxybenzoaat: 0,56 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Stroop

*Uiterlijk:* heldere, kleurloze tot lichtgele, licht viskeuze oplossing met fruitige geur en smaak. De pH is 6 - 7.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Therapeutische indicaties:

- Hoofdpijn
- Kiespijn
- Zenuwpijn
- Spierpijn
- Spit en menstruatiepijn
- Koorts en pijn bij griep en verkoudheid
- Koorts en pijn na vaccinatie

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

DARO Paracetamol vloeibaar is geschikt voor volwassenen en kinderen vanaf 3 maanden.

Dosering en wijze van toediening:

*Volwassenen:*

DARO Paracetamol vloeibaar kan desgewenst door volwassenen worden gebruikt. De dosering voor volwassenen bedraagt per keer 20 tot 40 ml, maximaal 125 ml per dag,

*Pediatrische patiënten*

De pediatrische dosering dient gebaseerd te worden op het lichaamsgewicht, en er dient een passende doseringsvorm te worden gebruikt. Voor kinderdoseringen zie onderstaande tabel:

Gewicht (kg)	Leeftijd (jaren)	Aantal ml per keer	Maximaal aantal doseringen per dag	Maximale dagdosering (mg)
--------------	------------------	--------------------	------------------------------------	---------------------------

5,5 - 10	3 maanden - 1 jaar	2,5	4 - 6 (doseringen)	240 - 360
10 - 12,5	1 - 2	5	4 - 6 (doseringen)	480 - 720
12,5 - 17	2 - 4	5 - 7,5	4 - 6 (doseringen)	480 - 1080
17 - 22	4 - 6	7,5	4 - 6 (doseringen)	720 - 1080
22 - 30	6 - 9	10	4 - 6 (doseringen)	960 - 1440
30 - 40	9 - 12	15	4 - 6 (doseringen)	1440 - 2160

#### Aanwijzingen voor gebruik:

- De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn.
- Het toedieningsinterval moet tenminste 4 uur bedragen.
- De aangegeven dosering per dag (24 uur) niet overschrijden vanwege het risico op ernstige schade aan de lever (zie rubriek 4.4 en 4.9).
- Niet gebruiken in combinatie met andere paracetamol bevattende producten.
- 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.
- Bij kinderen tot 4 jaar wordt toediening gedurende meer dan 2 dagen ontraden.

#### Speciale populaties:

##### *Nierinsufficiëntie*

In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie) moet paracetamol terughoudend worden gebruikt en bij ernstige nierinsufficiëntie worden langere tussenpozen aanbevolen. Bij een creatinineklaring onder de 10 ml/min zou het minimale interval tussen twee toedieningen 8 uur moeten zijn.

##### *Leverinsufficiëntie*

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

##### *Ouderen*

De dosering voor vitale ouderen hoeft niet aangepast te worden. Echter voor kwetsbare ouderen dient de dosering aangepast te worden en mag niet hoger zijn dan 2 g/dag (zie ook onder categorie overig).

##### *Overig*

De effectieve dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (tot 2 g) 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 toediening:

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

- De fles wordt geopend door de kindveilige dop in te drukken en tegelijkertijd open te draaien. Bij het sluiten van de fles dient de dop (zonder in te drukken) voldoende te worden aangedraaid om kindveilig gesloten te zijn.
- Bij eerste maal openen verbreekt de dopring. Gebruik het product niet indien de dopring reeds verbroken was.
- Bij de verpakking is een maatbeker met deelstrepen per 2,5 ml gevoegd. Deze is bedoeld om doseringen van 7,5 ml en hoger af te meten. Een volle maatbeker komt overeen met 30 ml.
- Bij de verpakking is tevens een doseerspuit toegevoegd. Deze is bedoeld om doseringen van 2,5 ml en 5 ml af te meten.
- Gebruik voor een juiste dosering de ingesloten maatbeker of doseerspuit. De maatbeker of doseerspuit dient na gebruik schoongespoeld te worden.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- De aanbevolen dosis dient niet te worden overschreden.
- Langdurig of frequent gebruik wordt ontmoedigd.
- De patiënten moeten het advies krijgen om geen andere producten gelijktijdig te gebruiken die ook paracetamol bevatten.
- In geval van hoge koorts, verschijnselen van secundaire infectie of persistentie van de symptomen dient de behandeling te worden heroverwogen.
- 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 en dient alleen onder medisch toezicht plaats te vinden.
- 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.
- Voorzichtigheid is geboden bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur, omdat lichte bronchospasmen zijn gemeld als kruisreactie na gebruik van paracetamol.
- 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.
- 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.
- Bij patiënten met een toestand van glutathion-depletie zoals bij 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 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 controle aanbevolen. 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.

DARO Paracetamol vloeibaar bevat gehydrogeneerde glucose stroop (vloeibare maltitol). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Informatie voor diabetespatiënten:

10 ml DARO Paracetamol vloeibaar bevat 83 kilojoules (20 kcal), overeenkomend met 5 gram koolhydraten.

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

##### **Farmacodynamische interacties**

Het anticoagulerende effect van warfarine en coumarines kan toenemen bij langdurig, regelmatig gebruik van paracetamol met een verhoogd risico op bloedingen tot gevolg. Er is geen significant effect, wanneer incidenteel 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 geneesmiddelen op paracetamol*

Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever door de conjugatie enzymen UGT1A1, SULT1A1, en NAT en in beperkte mate door Cytochroom P450 (CYP) 2E1 en 2D6 (~5%). Paracetamol ~~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 enzym-inducerende 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.

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 verhinderende van metabolisme in de lever.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die het legen 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 daarom niet binnen een uur na de toediening van paracetamol worden ingenomen.

#### *Effect van paracetamol op andere geneesmiddelen*

Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine als gevolg van competitieve vermindering van conjugatie. Gelijktijdige inname van paracetamol en zidovudine zou daarom alleen op medisch advies plaats moeten vinden.

Paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol aanzienlijk doen toenemen. Controle van de plasmaspiegels van chlooramfenicol wordt aanbevolen bij combinatie van paracetamol met injecties met chlooramfenicol.'

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.

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. 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 wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. DARO Paracetamol vloeibaar 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**

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)

### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

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

Zeer zelden: pancytopenie

Niet bekend: hemolytische anemie

#### *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

Niet bekend: metabole acidose met verhoogde anion gap

#### *Psychische aandoeningen*

Zelden: depressie, verwardheid, hallucinaties

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zelden: duizeligheid (exclusief vertigo), tremor, hoofdpijn

#### *Oogaandoeningen*

Zelden: visusafwijkingen

#### *Hartaandoeningen*

Zelden: oedeem

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Zeer zelden: bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs (analgetisch astma)

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zelden: bloedingen, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken

#### *Lever- en galaandoeningen*

Zelden: afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht

Zeer zelden: hepatotoxiciteit

Leverbeschadiging is mogelijk bij kinderen die éénmalig 150 mg/kg of meer paracetamol hebben ingenomen. Bij volwassenen is leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag gerapporteerd (zie rubriek 4.9).

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zelden: pruritus, uitslag, zweten, purpura, urticaria

Zeer zelden: exantheem, ernstige huidreacties.

Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, toxische necrolyse, 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: malaise, pyrexie, sedatie.

#### *Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties*

Zelden: overdosering en vergiftiging

De suikervervanger in het product kan diarree veroorzaken.

#### 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](http://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 glutathion-depletie zoals bij sepsis en bij patiënten die enzym-inducerende middelen gebruiken. Overdosering kan fataal zijn. Zie ook rubriek 5.2. Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen of kinderen die éénmalig 150 mg/kg of meer paracetamol hebben ingenomen. Bij patiënten met risicofactor(en) –zoals patiënten met leveraandoeningen, chronisch alcoholisme, ondervoeding, het gebruik van enzym-inducerende middelen- is leverbeschadiging mogelijk bij eenmalige inname vanaf 100 mg/kg paracetamol. Leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag is gerapporteerd.

#### Symptomen:

De eerste symptomen van een paracetamolintoxicatie zijn misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en abdominale pijn en deze symptomen treden gewoonlijk binnen 24 uur na inname op. De conditie van de patiënt kan verbeteren, maar een milde pijn in de buik kan een indicatie zijn van leverschade. Vanaf een overdosis paracetamol van 150 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 een verlengde prothrombinetijd 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. Ook als er geen ernstige leverschade is kan acuut nierfalen met acute tubulaire necrose voorkomen.

#### Spoedbehandeling:

- Bij inname vanaf 150 mg/kg paracetamol of bij inname van 100 mg/kg bij patiënten met risicofactor(en), 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 paracetamolgehalte. De paracetamolconcentratie in het bloed is indicatief voor de mate van intoxicatie vanaf 4 uur na blootstelling. Voor die tijd zijn bloedmonsters alleen bruikbaar ter bevestiging van de blootstelling.
- In geval van een 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), intraveneus of oraal (dan geen geactiveerde kool toedienen!), indien mogelijk voor het 6-8e 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. In geval van overgevoeligheid voor NAC kan de toediening van DL-methionine overwogen worden.

- 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 enkele weken terugkeren tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer zeldzame gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica; analiden, ATC code: N02BE01.

Paracetamol heeft zowel een analgetisch als een antipyretisch effect. 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.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt na 30 minuten tot 2 uur bereikt, afhankelijk van de formulering en de voedingsstatus (paracetamol mag onafhankelijk van voedsel ingenomen worden). De gemiddelde biologische beschikbaarheid na orale toediening is circa 80% wegens de eerste leverpassage, onafhankelijk van de dosis. De absorptie vanuit zetpillen verloopt langzamer en onvolledig.

#### 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

Metabolisme is nagenoeg de enige route waarlangs paracetamol wordt uitgescheiden. Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur door uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) door sulfotransferase (SULT) 1A1 en cysteïne door N-acetylcysteine transferase (NAT) (ca. 3%). Een klein deel (~5%) van de paracetamol wordt in het lichaam met behulp van cytochroom P450 (CYP) 2E1 en 2D6 omgezet in een zeer reactieve metabooliet (N-acetyl-p-benzoquinonimine) die normaliter snel wordt geïnactiveerd door conjugatie met glutathion via glutathion-S-transferase (GST). 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 met een gemiddelde van 2,3 uur in gezonde vrijwilligers. De totale lichaamsklaring bedraagt 5 ml/min/kg lichaamsgewicht. De renale klaring van paracetamol is circa 10 ml/min.

### **Speciale populaties**



#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten die lijden aan nieraandoeningen werden geen veranderingen in de kinetiek aangetroffen voor paracetamol. Ernstige nieraandoeningen leiden wel tot een accumulatie van farmacologisch niet-actieve paracetamol-conjugaten. In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie), dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten die lijden aan leveraandoeningen werden geen veranderingen in de kinetiek aangetroffen, behalve bij patiënten die lijden aan ernstige leveraandoeningen. Bij een verminderde leverfunctie daalt de totale lichaamsklaring hetgeen suggereert dat de metabole klaring nagenoeg gelijk is aan de totale lichaamsklaring. 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.

#### Pediatrische populatie

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.

#### Andere speciale populaties

- Bij patiënten die lijden aan schildklier- en maagdarmaandoeningen werden geen veranderingen in de kinetiek aangetroffen.
- Bij ouderen is de conjugatiecapaciteit onveranderd.

### **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**

#### Lijst van hulpstoffen:

Polyethyleenglycol 400 (E1521)

Glycerol (E422)

Maltitol (E965)

Natriummethylhydroxybenzoaat (E219)

Natriumpropylhydroxybenzoaat (E217)

Natriumcyclamaat (E952)

Natriumcitraat (E331)

Citroenzuur (E330)

Frambozenaroma (bevat smaakstoffen en natuurlijke smaakstoffen in propyleenglycol, triacetine en water)

Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na eerste opening van de fles: 6 maanden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25° C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

DARO Paracetamol vloeibaar is verkrijgbaar in een bruine glazen fles van 100 ml met een kindveilige sluiting, verpakt in een kartonnen doosje en voorzien van een bijsluiter, een maatbeker en een doseerspuit.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Remark Pharma  
Industrieweg 24  
7949 AK Rogat

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

RVG 06566

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 1973

Datum van laatste verlenging: 21 november 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 31 december 2024