

# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten  
DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten  
DAFALGAN 500 mg bruistabletten  
DAFALGAN 500 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 1000 mg paracetamol.  
DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten bevat 1000 mg paracetamol.  
DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 500 mg paracetamol.  
DAFALGAN 500 mg tabletten bevat 500 mg paracetamol.

### Hulpstoffen met bekend effect:

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 565 mg natrium, 252,2 mg sorbitol, 39 mg aspartaam en 120 mg natriumbenzoaat.  
DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 412,4 mg natrium, 300,0 mg sorbitol en 60,61 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: platte, witte tablet in water oplosbaar met bruisreactie.  
DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten: witte tablet, elliptisch van vorm, met de aanduiding DAF 1g op één zijde.  
DAFALGAN 500 mg bruistabletten: platte, witte tablet in water oplosbaar met bruisreactie. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.  
DAFALGAN 500 mg tabletten: ronde, witte tablet, met aan één zijde een inkeping en aan de andere zijde de aanduiding DAF.

## 4. KLINISCHE INFORMATIE

### 4.1 Therapeutische indicaties

DAFALGAN is aangewezen bij patiënten voor de symptomatische behandeling van pijn en koorts.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Zoals voor elke pijnstiller moet de behandeling zo kort mogelijk zijn en moet de duur strikt aangepast zijn aan de duur van de symptomen.

Om elk risico op overdosering te voorkomen, is het belangrijk te controleren of de gelijktijdige behandelingen (met inbegrip van vrij afleverbare en op voorschrift afleverbare geneesmiddelen) geen paracetamol bevatten.

#### **Volwassenen en adolescenten vanaf 50 kg:**

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten en DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten

Deze hoge dosering kan nuttig zijn om bij bepaalde patiënten pijn te bestrijden.  
De gebruikelijke eenheidsdosis is een tablet 1 g per inname, die om de 6 tot 8 uur herhaald wordt. Bij

slikproblemen mag de tablet in twee gebroken worden om de inname te vergemakkelijken.

Indien nodig kan de inname na minimum 4 uur herhaald worden.

De aanbevolen dosis bedraagt 3 g paracetamol per dag, d.w.z. 3 tabletten per dag. Bij heviger pijn kan de maximale dosering tot 4 g (4 tabletten) per dag worden verhoogd.

Er moet steeds een interval van minimum 4 uur tussen de innamen in acht worden genomen.

Tabel 1: Doseringadvies

	Farmaceutische vorm	Dosis	Dosering
Volwassen en adolescenten vanaf 50 kg	Filmomhulde tabletten	1 g	1 tablet 3 tot 4 keer per dag
	Bruistabletten		
	Tabletten	500 mg	1 tot 2 tabletten 3 tot 4 keer per dag
	Bruistabletten		

#### Nierinsufficiëntie:

In geval van nierinsufficiëntie moet het minimuminterval tussen twee innamen aangepast worden volgens het volgende schema:

<i>Creatinineklaring</i>	<i>Interval</i>
kl > 50 ml/min	4 uur
10 < kl < 50 ml/min	6 uur
kl < 10 ml/min	8 uur

De dosis van 3 g paracetamol per dag niet overschrijden.

#### Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosis worden verlaagd of het toedieningsinterval worden verlengd.

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (de dosis van 2 g/dag niet overschrijden) in de volgende situaties:

- Volwassene die minder dan 50 kg weegt,
- Chronische of gecompenseerde actieve leverziekte, vooral patiënten met lichte tot matige hepatocellulaire insufficiëntie,
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht),
- Chronisch alcoholisme,
- Chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion),
- Uitdroging.

*Chronisch alcoholisme:*

Een chronische consumptie van alcohol kan de toxiciteitsdrempel van paracetamol verlagen. Bij deze patiënten moet het interval tussen twee innamen minstens 8 uur bedragen. De dosis van 2 g paracetamol per dag niet overschrijden.

*Ouderen:*

Algemeen is er voor oudere patiënten geen aanpassing van de dosis vereist. Men moet echter wel rekening houden met het feit dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij oudere patiënten.

*Pediatrische patiënten:*

### **Kinderen tot 50 kg:**

**Bij kinderen moet de dosis bepaald worden op basis van het gewicht van het kind.**

De aanbevolen dosering bij kinderen bedraagt 15 mg/kg, om de 6 uur (d.w.z. 40 tot 60 mg/kg/24 uur). Bij geelzucht moet deze dosering met de helft verminderd worden.

De niet te overschrijden maximale dosis bedraagt 60 mg/kg/24 uur.

DAFALGAN 500 mg wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Lichaamsgewicht	Dosis	Interval tussen innamen	Maximale dagelijkse dosis
33 kg tot < 50 kg	500 mg	6 uur	4 tabletten (2000 mg)

Een systematisch gebruik kan schommelingen in de pijn of de koorts voorkomen. **Tussen twee innamen moet minstens 4 uur worden gewacht.**

Niet langer dan 2 tot 3 dagen toedienen zonder medisch advies.

### Wijze van toediening

Bruistabletten: de tabletten oplossen in een glas water.

Tabletten: de tabletten met een glas water nemen zonder op te kauwen.

Als u het moeilijk vindt om de filmomhulde tablet DAFALGAN FORTE 1 g in één keer in te slikken, mag u ze in twee breken om de inname te vergemakkelijken.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor paracetamol, fenacetine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- DAFALGAN bruistabletten is gecontra-indiceerd bij patiënten met fructose-intolerantie (zeldzame erfelijke aandoening).
- DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat aspartaam (E951), dat wordt afgebroken tot fenylalanine, wat schadelijk kan zijn voor patiënten met fenylketonurie.

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

- **Het risico op levertoxiciteit is aanzienlijk hoger bij chronisch alcoholgebruik. Bij deze patiënten moet de dosis dus worden verlaagd.**
- De toediening van paracetamol aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan leiden tot een ophoping van geconjugeerde verbindingen.
- Bij oudere patiënten moeten lever- en niertests worden afgenomen om vroegtijdig een eventuele lever- of

nierinsufficiëntie op te sporen.

- Ernstige leverinsufficiëntie of gecompenseerde actieve leverziekte,
- Herhaaldelijke toediening van paracetamol is gecontra-indiceerd bij patiënten met bloedarmoede of een hart-, long-, nier- of leverziekte.
- Voorzichtigheid is geboden indien er sprake is van bewezen leverinsufficiëntie. Dat geldt eveneens voor patiënten die veel stoffen verbruiken die leverenzymen induceren (alcohol, barbituraten, anti-epileptica). In die gevallen kan de ophoping van toxische metabolieten van paracetamol leverletsels verergeren of veroorzaken.
- Bijzondere voorzichtigheid en inachtneming van de aanbevolen dosering zijn onontbeerlijk bij epileptische kinderen die met barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of lamotrigine worden behandeld.
- Net als bij alle pijnstillers moet de behandeling zo kort mogelijk blijven en beperkt worden tot de duur van de symptomen, omdat de rol van paracetamol niet geheel uitgesloten is in de ontwikkeling van bepaalde nefropathieën voor analgetica.
- Bij een langdurige behandeling of bij hoge doses paracetamol is het belangrijk de lever- en nierfunctie te controleren.
- Een enkele dosis innemen die overeenkomt met meermaals de dagelijkse dosis kan de lever ernstig beschadigen; er is niet altijd sprake van bewusteloosheid. Daarom moet onmiddellijk een arts geraadpleegd worden omwille van het risico op onomkeerbare leverschade (zie rubriek 4.9).
- Voorzichtigheid is geboden indien de volgende risicofactoren aanwezig zijn, die de toxiciteitsdrempel voor de lever mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (o.a. het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, nierinsufficiëntie, chronisch alcoholisme en erg magere volwassenen (< 50 kg). In die gevallen moet de dosering aangepast worden (zie rubriek 4.2).
- Een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, uitdroging en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn ook risicofactoren voor het optreden van levertoxiciteit en die mogelijk de toxiciteitsdrempel voor de lever kunnen verlagen. De maximale dagelijkse dosis 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 antipyreticum niet gerechtvaardigd, tenzij in geval van ondoeltreffendheid.
- In geval van acute koorts of tekenen van secundaire infectie of het aanhouden van de klachten, is het aangewezen een arts te raadplegen.
- Niet langer dan 2 tot 3 dagen aan kinderen toedienen zonder medisch advies.
- **De toediening van 4 g paracetamol per dag moet beperkt blijven tot een duur van 4 weken.** Voor een behandeling van langere duur moet de dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g paracetamol per dag.
- Om het risico op overdosering te voorkomen, is het belangrijk te controleren of de andere geneesmiddelen die worden toegediend, geen paracetamol bevatten. De toediening van een hogere dosis paracetamol dan de aanbevolen doses kan een risico op zeer ernstige leverschade veroorzaken. De eerste klinische symptomen van leverschade worden gewoonlijk 1 tot 2 dagen na de overdosering van paracetamol vastgesteld. De uitgesproken symptomen van leverschade worden gewoonlijk na 3 tot 4 dagen vastgesteld. De behandeling met een antidotum moet zo snel mogelijk gegeven worden.
- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met een tekort aan glucose-6-fosfaatdehydrogenase en hemolytische bloedarmoede.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van anorexia, boulimie of cachexie: chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion).
- Voorzichtigheid is geboden in geval van uitdroging, hypovolemie.
- Paracetamol kan ernstige huidreacties veroorzaken, zoals acute veralgemeende exanthematische pustulose, het syndroom van Stevens-Johnson en toxische huidnecrolyse, die fataal kunnen zijn. Patiënten moeten ingelicht worden over tekenen van ernstige huidreacties en het gebruik van het geneesmiddel moet stopgezet worden zodra er aanwijzingen zijn voor erupties of andere tekenen van overgevoeligheid.
- DAFALGAN bruistabletten bevat natrium.  
DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 565 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met 28,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 2 g natrium per volwassene. DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 412,4 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met 21,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 2 g natrium per volwassene. DAFALGAN FORTE 1 g en DAFALGAN 500 mg bruistabletten worden beschouwd als 'hoog' natriumgehalte. Hier moet in het bijzonder rekening mee gehouden worden door personen die een zoutarm dieet volgen.
- DAFALGAN bruistabletten bevat sorbitol.

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 252,20 mg sorbitol per dosis. DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 300 mg sorbitol per dosis.

Het gebruik ervan is af te raden bij patiënten met fructose-intolerantie (zeldzame erfelijke aandoening).

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

- Bij een overdosering kunnen alcohol, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine en isoniazide het risico voor de lever vergroten.
- Bijzondere voorzichtigheid en inachtneming van de aanbevolen dosering zijn onontbeerlijk bij epileptische kinderen die met barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of lamotrigine worden behandeld.
- Lamotrigine: daling van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, wegens een mogelijke inductie van het levermetabolisme.
- Omdat paracetamol niet op het maagslijmvlies inwerkt, kan het worden toegediend aan maagzweerpatiënten of gedurende een beperkte tijd met niet-steroïdale ontstekingsremmende stoffen worden gecombineerd.
- Door de zwakke binding aan plasma-eiwitten kan het geneesmiddel met antistollingsmiddelen worden gecombineerd. Er kan echter wel een versterking van het effect van de antagonist van vitamine K optreden, vooral wanneer er regelmatig hoge doses paracetamol worden ingenomen. In dit geval is regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.
- De opname van paracetamol kan verhoogd worden als het gecombineerd wordt met metoclopramide of domperidon en verlaagd in combinatie met actieve kool.
- Colestyramine: colestyramine kan de opname van paracetamol verlagen. Wanneer een gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, moet de paracetamol minstens 1 uur vóór of 4 uur na de toediening van colestyramine ingenomen worden.
- Tijdens de duur van de behandeling is alcoholmisbruik sterk af te raden.
- Gezien het risico op een daling van het aantal leukocyten (leukopenie) bij de gelijktijdige toediening van paracetamol en AZT (zidovudine), mag de gelijktijdige toediening enkel onder medisch toezicht gebeuren. Een chronisch/frequent gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine behandeld worden, moet vermeden worden. Indien een chronisch gebruik van paracetamol samen met zidovudine noodzakelijk is, moeten de witte bloedcellen en de nierfunctie gecontroleerd worden, in het bijzonder bij patiënten die ondervoed zijn. De gelijktijdige toediening van diflunisal en paracetamol verhoogt het plasmagehalte van paracetamol met ongeveer 50%. Hoge waarden van paracetamol werden geassocieerd met hepatotoxiciteit.

Patiënten moeten gecontroleerd worden op elk teken van hepatotoxiciteit.

- Probenecide remt de paracetamolbinding aan glucuronzuur en leidt daarom tot een vermindering van de paracetamolklaring met een factor van bijna 2. Een daling van de dosis paracetamol moet overwogen worden wanneer het samen met probenecide wordt toegediend.
- Enzyminducerende stoffen: voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol samen met enzyminducerende stoffen wordt genomen. Deze stoffen omvatten met name barbituraten, isoniazide, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en ethanol.
- Chlooramfenicol: mogelijke verhoging van de toxiciteit van chlooramfenicol door remming van het levermetabolisme.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol en flucloxacilline samen worden gegeven, omwille van het verhoogde risico op hoge anion-gap metabole acidose (HAGMA), met name bij patiënten met een risicofactor voor een tekort aan glutathion, zoals ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en chronisch alcoholisme. Er wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend op te volgen om het ontstaan van stoornissen in het zuur-base-evenwicht, namelijk HAGMA, vast te stellen. Dit omvat een onderzoek naar L-pyroglytaminezuur in de urine.

#### Interacties met diagnostische tests

Paracetamol kan de metingen van glycemie via de zogenaamde glucose-oxidasemethode verstoren. Het kan ook verantwoordelijk zijn voor een schijnbare verhoging van het urinezuurgehalte van het bloed bij dosering met de methode van fosforwolframaatreductie.

#### 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 en zijn metabolieten worden in de moedermelk afgescheiden, maar in de therapeutische doses van DAFALGAN wordt geen enkel effect verwacht op kinderen die borstvoeding krijgen. DAFALGAN mag tijdens de borstvoeding gebruikt worden.

## Vruchtbaarheid

Er bestaan onvoldoende adequate klinische gegevens over de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Paracetamol heeft geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen worden opgesomd op frequentie van optreden en per orgaanklasse.

De volgende conventie werd gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie in te delen:

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), frequentie niet bekend (kan niet geraamd worden op basis van de beschikbare gegevens).

<b>Systeem-/orgaanklassen</b>	Zelden (>1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische bloedarmoede, agranulocytose	Anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Overgevoeligheid		Anafylactische shock
<b>Aandoeningen van het zenuwstelsel</b>	Hoofdpijn		
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Hypotensie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, constipatie (verstopping)		

<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Stoornissen van de leverfunctie, leverinsufficiëntie, levernecrose, icterus (geelzucht)	Levertoxiciteit	Hepatitis, verhoogde concentratie leverenzymen
<b>Huidziekten en aandoeningen het subcutaan weefsel</b>	Pruritus, uitslag, hyperhidrose, angio-oedeem, urticaria (netelroos), erytheem	Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties gerapporteerd. Acute veralgemeende exanthematische pustulose, toxische huidnecrolyse, syndroom van Stevens-Johnson	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Steriele pyurie (troebele urine)	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) naar aanleiding van een langdurig gebruik van hoge doses
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Duizeligheid, malaise		
<b>Letsels, intoxicaties en procedurele complicaties</b>	Overdosering en intoxicatie,		
<b>Onderzoeken</b>			Verhoogde INR-waarde, verlaagde INR-waarde

#### 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. Gezondheidswerkers melden elke vermoedelijke bijwerking via

#### **België:**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II	Postbus 97
Victor Hortaplein 40/40	B-1000 Brussel Madou



## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er bestaat gevaar voor vergiftiging, vooral bij oudere personen, jonge kinderen, bij patiënten met leverstoornissen, gevallen van chronisch alcoholisme en bij patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzyminductoren innemen. In die gevallen kan een overdosis fataal zijn.

De symptomen treden over het algemeen binnen 24 uur op en omvatten onder andere: misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid en buikpijn.

Een overdosis, vanaf 7,5 g paracetamol toegediend in één keer aan volwassenen of 140 mg/kg lichaamsgewicht in één dosis aan kinderen, veroorzaakt necrose van de levercellen wat kan leiden tot volledige en onherstelbare necrose, die tot uiting komt in de vorm van hepatocellulaire insufficiëntie, metabolische acidose en encefalopathie wat kan leiden tot coma en de dood. Tegelijkertijd wordt een verhoogd niveau van de levertransaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen, alsook verhoogde protrombineniveaus die 12 tot 48 uur na toediening kunnen optreden. Klinische symptomen van leverbeschadiging worden meestal zichtbaar na 1 tot 2 dagen en bereiken een maximum na 3 tot 4 dagen.

### Acute hulpprocedure

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Bloedafname om de initiële plasmaconcentratie van paracetamol te bepalen.
- De behandeling bestaat uit de toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC) langs intraveneuze of orale weg, indien mogelijk binnen de 8 uur na inname. NAC kan echter ook zelfs na 16 uur een zekere bescherming bieden.
- Toediening van actieve kool, indien mogelijk binnen het uur na inname.
- Symptomatische behandeling.
- Er moeten levertests worden afgenomen bij het begin van de behandeling en daarna om de 24 uur herhaald worden. Meestal zijn de levertransaminasen terug normaal na één of twee weken, met volledige restitutie van de leverfunctie. In zeer ernstige gevallen kan levertransplantatie echter noodzakelijk zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: OVERIGE PIJNSTILLERS EN KOORTSWERENDE MIDDELEN,  
ATC-code: N02BE01

Paracetamol is een koortswerende pijnstiller. Het oefent zijn perifere pijnstillende werking uit door een verhoging van de drempels van de pijnimpuls. De koortswerende werking ervan zou te danken zijn aan een inwerking op de hypothalamuscentra.

Volgens twee klinische studies kan de bruistablet van DAFALGAN sneller een pijnstillende werking tot stand brengen dan wat met de droge vormen van paracetamol het geval is:

- gemiddelde termijn van vaststelling van effect: 20 minuten in de plaats van 45 minuten,
- sterker pijnstillend effect dan dat van de droge vormen gedurende 30 tot 45 minuten na de inname, naargelang de gebruikte referentie.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:



Paracetamol wordt snel en volledig langs orale weg geabsorbeerd.  
Bij tabletten wordt de plasmapijk binnen de twee uur bereikt.  
De maximale plasmaconcentratie wordt 10 tot 60 minuten na orale toediening bereikt.

De absorptie van paracetamol na toediening van een bruistablet DAFALGAN is sneller en volledig. De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 26 minuten na orale toediening bereikt, m.a.w. sneller dan met een niet-bruistablet die tijdens de klinische studies werd gebruikt (45 tot 75 minuten).

#### Distributie:

Paracetamol bindt zich matig aan de plasma-eiwitten (20 tot 50%) en wordt snel verspreid.  
Het aantoonbare distributievolume van paracetamol bij de mens bedraagt ongeveer 0,9 l/kg. Paracetamol wordt snel en gelijkmatig doorheen de weefsels verspreid.  
Bij toepassing van microdialysetechnieken werd aangetoond dat paracetamol snel door de bloed/hersenbarrière breekt en na systemische toediening gelijke concentratie bereikt in het plasma en het cerebroventriculaire vocht.

#### Biotransformatie:

Paracetamol wordt in de lever omgezet en volgt daarbij twee belangrijke metabolische trajecten. Het wordt uitgescheiden via de urine in de vorm van glucuronconjugaat (60 tot 80%) en in de vorm van sulfaatconjugaat (20 tot 40%). Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt omgezet via het P450-cytochroom in een metaboliet die via oxidatieve weg wordt gevormd en die een rol zou spelen in de hepatotoxiciteit van paracetamol in hoge doses; in de therapeutische doses werd deze metaboliet namelijk na conjugatie met glutathion uitgescheiden.

#### Eliminatie:

Paracetamol wordt bijna exclusief via de urine uitgescheiden. Bij volwassenen wordt ongeveer 90% van de toegediende dosis binnen de 24 uur uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van glucuronide (ongeveer 60%) en sulfaatconjugaat (ongeveer 30%). Minder dan 5% wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

In de therapeutische doses bedraagt de halfwaardetijd ongeveer 2 uur voor de tabletten en 4 uur voor de bruistabletten.

#### Lineariteit/non-lineariteit:

Het conjugatievermogen wordt bij oudere patiënten niet gewijzigd en de kinetiek is lineair voor doses tot 7 g. In geval van massale intoxicatie is het conjugatievermogen overschreden en vergroot de hoeveelheid hepatotoxische metaboliet.

### **Bijzondere populaties**

#### *Nierinsufficiëntie*

In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 10 tot 30 ml/min) wordt de uitscheiding van paracetamol licht vertraagd. Voor glucuronide en sulfaatconjugaten verloopt de eliminatiesnelheid trager bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dan bij gezonde personen. Daarom is het aanbevolen om het minimuminterval tussen elke toediening op te trekken tot 6 uur wanneer paracetamol gegeven wordt aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van < 30 ml/min).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen contra-indicatie voor het gebruik van paracetamol in therapeutische doses bij patiënten met een stabiele nieraandoening.

Uit bepaalde studies bleek een matig ontoereikend metabolisme bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie, onder andere bij alcoholcirrose, wat aangetoond wordt door hogere concentraties van paracetamol in het plasma en een langere halfwaardetijd. In deze verslagen werd de langere halfwaardetijd van paracetamol in het plasma geassocieerd met een onderdrukt synthesevermogen van de lever. Paracetamol moet daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie en in geval

van een gedecompenseerde actieve leverziekte, in het bijzonder alcoholhepatitis, gezien de inductie van CYP 2E1, wat leidt tot een hogere vorming van hepatotoxische metaboliet van paracetamol.

### *Ouderen*

De farmacokinetiek en het metabolisme van paracetamol zijn in voorkomend geval licht anders bij oudere patiënten.

Bij deze bevolking moet de dosis doorgaans niet worden aangepast.

### *Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen*

De farmacokinetische parameters van paracetamol die werden vastgesteld bij zuigelingen en kinderen zijn vergelijkbaar met deze die werden vastgesteld bij volwassenen, met uitzondering van de halfwaardetijd die iets korter is (ongeveer 2 uur) dan bij volwassenen. Bij pasgeborenen is de halfwaardetijd in het plasma langer dan bij zuigelingen (ongeveer 3,5 uur).

Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot 10 jaar scheiden significant minder glucuroniden en meer sulfaatconjugaten uit dan volwassenen. De totale uitscheiding van paracetamol en zijn metabolieten is voor alle leeftijden gelijk.

## **5.3 Gegevens uit 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**

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: anhydrisch citroenzuur, natriumbicarbonaat, natriumcarbonaat, sorbitol (E420), natriumdocusaat, povidon, natriumbenzoaat, aspartaam (E951), acesulfaam-K, pomelmoesaroma, sinaasappelaroma.

DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten:

Kern van de tablet: hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, glycerylbehenaat, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumanhydraat.

Omhulsel: hypromellose, titaandioxide, propyleenglycol.

DAFALGAN 500 mg bruistabletten: anhydrisch citroenzuur, anhydrisch natriumcarbonaat, natriumbicarbonaat, sorbitol, natriumsacharine, natriumdocusaat, povidon, natriumbenzoaat.

DAFALGAN 500 mg tabletten: hypromellose, povidon, natriumcroscarmellose, microkristallijn cellulose, glycerylbehenaat, magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: 3 jaar

DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten: 3 jaar

DAFALGAN 500 mg bruistabletten: 3 jaar

DAFALGAN 500 mg tabletten: 3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgmaatregelen bij bewaren**

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten:

DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten :

DAFALGAN 500 mg bruistabletten:

DAFALGAN 500 mg tabletten:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: Doos van 8, 16, 20, 32, 40 en 64 bruistabletten in Alu/PE-strip.

DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten: Doos van 8, 10, 16, 32, 50 en 100 filmomhulde tabletten in Alu/PVC-blisterverpakking.

DAFALGAN 500 mg bruistabletten: Doos van 20, 32, 40 en 100 tabletten in Alu/PE-strip.

DAFALGAN 500 mg tabletten: Doos van 20, 30 en 100 tabletten in Alu/PVC-blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

[UPSA](#)

[3 rue Joseph Monier](#)

[92500 Rueil-Malmaison](#)

[Frankrijk](#)

[Plaatselijke vertegenwoordiger:](#)

[UPSA Belgium SA/NV](#)

[Boulevard Louis Schmidtlaan 87](#)

[1040 Etterbeek](#)

[België](#)

~~[Bristol-Myers Squibb Belgium NV](#)~~

~~[Terhulpensesteenweg 185](#)~~

~~[B-1170 Brussel](#)~~

~~[België](#)~~

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

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: BE200697

DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten: BE259551

DAFALGAN 500 mg bruistabletten: BE137742

DAFALGAN 500 mg tabletten: BE137767

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

**Datum van eerste verlening van de vergunning:**

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: 08.03.1999

DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten: 02.02.2004

DAFALGAN 500 mg bruistabletten: 01.04.1987

DAFALGAN 500 mg tabletten: 01.04.1987

**Datum van hernieuwing van de vergunning:** 5.07.2004

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

| Goedkeuringsdatum: [0310/2020](#).