SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DAFALGAN 600 mg zetpillen
DAFALGAN Pediatrie 300 mg zetpillen
DAFALGAN Pediatrie 150 mg zetpillen
DAFALGAN Pediatrie 80 mg zetpillen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

DAFALGAN 600 mg zetpillen bevat 600 mg paracetamol.
DAFALGAN Pediatrie 300 mg zetpillen bevat 300 mg paracetamol.
DAFALGAN Pediatrie 150 mg zetpillen bevat 150 mg paracetamol.
DAFALGAN Pediatrie 80 mg zetpillen bevat 80 mg paracetamol.

Hulpstof met bekend effect: bevat lecithine afkomstig van sojaolie (vervat in de semi-synthetische glyceriden).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, gladde, glanzende zetpillen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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.

Het gebruik van zetpillen is niet aanbevolen bij patiënten met diarree.

Rekening houdend met het risico op lokale toxiciteit, is het belangrijk **niet meer dan 4 zetpillen per dag** te gebruiken.
Zie onderstaande Tabel 1 voor de aanbevolen doseringen.

Men dient altijd een interval van minimum 6 uur tussen de toedieningen in acht te nemen.

Een systematisch gebruik kan schommelingen in de pijn of de koorts voorkomen.

DAFALGAN Pediatrie 80 mg zetpillen: Deze presentatie is bedoeld voor gebruik bij kinderen van ongeveer 2 tot 6 maanden (lichaamsgewicht van 5 tot 8 kg).
DAFALGAN Pediatrie 150 mg zetpillen: Deze presentatie is bedoeld voor gebruik bij kinderen van ongeveer 6 maanden tot 3 jaar (lichaamsgewicht van 8 tot 15 kg).

DAFALGAN Pediatrie 300 mg zetpillen: Deze presentatie is bedoeld voor gebruik bij kinderen van ongeveer 3 tot 9 jaar (lichaamsgewicht van 15 tot 30 kg).
DAFALGAN 600 mg zetpillen: Deze presentatie is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 9 jaar (lichaamsgewicht van 30 kg of meer).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen moet de dosering bepaald worden op basis van het gewicht van de patiënt.

Bij kinderen is de aanbevolen dosis paracetamol in zetpillen ongeveer 60 mg/kg/24 uur in 4 toedieningen, m.a.w. ongeveer 15 mg/kg om de 6 uur.

Zie onderstaande Tabel 1 voor de aanbevolen doseringen.

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

Tabel 1: Aanbevolen dosering

Gewicht van de patiënt	Leeftijd bij benadering*	Dosis	Aantal zetpillen per toediening	Interval tussen 2 toedieningen (uur)	Maximale dagelijkse dosis (zetpillen)
5 tot 8 kg	ongeveer 2 tot 6 maanden	80 mg	1	6 uur	320 mg (4 zetpillen)
8 tot 15 kg	ongeveer 6 maanden tot 3 jaar	150 mg	1	6 uur	600 mg (4 zetpillen)
15 tot 30 kg	ongeveer 3 tot 9 jaar	300 mg	1	6 uur	1200 mg (4 zetpillen)
30 kg en meer	Vanaf 9 jaar	600 mg	1	6 uur	2400 mg (4 zetpillen)

*de geschatte leeftijdscategorieën in functie van het gewicht worden alleen ter informatie vermeld.

De veiligheid en doeltreffendheid van DAFALGAN Pediatrie zetpillen bij kinderen van minder dan 5 kg zijn niet bewezen.

Volwassenen

Gewicht van de patiënt	Dosis	Aantal zetpillen per toediening	Interval tussen 2 toedieningen	Maximale dagelijkse dosis (zetpillen)
Volwassenen > 30 kg	600 mg	1	6 uur	2400 mg (4 zetpillen)

Nierinsufficiëntie:

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

Creatinineklaring	*Interval*
kl ≥10 ml/min	6 uur
kl < 10 ml/min	8 uur

De dosis van 3 g paracetamol per dag niet overschrijden.

Leverinsufficiëntie en chronisch alcoholisme:

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:
- Hepatocellulaire insufficiëntie (mild tot matig),
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht),
-

chronisch alcoholisme. Een chronische consumptie van alcohol kan de toxiciteitsdrempel van paracetamol verlagen. Bij deze patiënten moet het interval tussen twee toedieningen minstens 8 uur bedragen.
- Chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion),
- Uitdroging.

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.

Wijze van toediening

Rectaal gebruik.
De zetpil in de anus van de patiënt inbrengen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor paracetamol, fenacetine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vanwege de aanwezigheid van lecithine afkomstig van sojaolie zijn deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd in geval van pinda- of soja-allergie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverrisico's
- **Het risico op levertoxiciteit is aanzienlijk hoger bij chronisch alcoholgebruik. Bij deze patiënten moet de dosis dus worden verlaagd.**
- Ernstige leverinsufficiëntie of gedecompenseerde actieve 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.
- In een keer een dosis toedienen die overeenkomt met meermaals de dagelijkse dosis kan de lever ernstig beschadigen; er is niet altijd sprake van bewusteloosheid. Het is echter nodig onmiddellijk een arts te raadplegen 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).

Nierrisico's
- De toediening van paracetamol aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan leiden tot een ophoping van geconjugeerde verbindingen.
- 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.

Ernstige huidreacties
- 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.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

- 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.
- 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.
- 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 nauwlettende 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.

Ouderen

- Bij oudere patiënten moeten lever- en niertests worden afgenomen om vroegtijdig een eventuele lever- of nierinsufficiëntie op te sporen.

Pediatrische patiënten

- Bijzondere voorzichtigheid en inachtneming van de aanbevolen dosering zijn onontbeerlijk bij epileptische kinderen die met barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of lamotrigine worden behandeld.
- 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.

Anderen

- Consumptie van alcohol tijdens de behandeling wordt niet aanbevolen.
- Herhaaldelijke toediening van paracetamol is gecontra-indiceerd bij patiënten met bloedarmoede of een hart-, long-, nier- of leverziekte.
- Bij een langdurige behandeling of bij hoge doses paracetamol is het belangrijk regelmatig de lever- en nierfunctie te controleren.
- Wanneer analgetica langdurig (>3 maanden) worden gebruikt met een dagelijkse of frequentere toediening, kan hoofdpijn ontstaan of verergeren. Hoofdpijn veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen) mag niet worden behandeld door de dosis te verhogen. In dergelijke gevallen moet het gebruik van analgetica in overleg met de arts worden gestaakt.
- In geval van acute koorts of tekenen van secundaire infectie of het aanhouden van de klachten, is het aangewezen een arts te raadplegen.
- 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- **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
- **Enzyminductoren en alcohol:** Het risico op hepatotoxiciteit kan verhoogd zijn bij gebruik van enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidon, isoniazide, rifampicine en

alcohol. Bij deze patiënten mag de maximale dagelijkse dosis zeker niet overschreden worden (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.9). Tijdens de behandeling wordt alcoholgebruik niet aanbevolen.

- **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 probenicide wordt toegediend.
- **Zidovudine**: Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan resulteren in neutropenie en hepatotoxiciteit. Chronisch/frequent gebruik van paracetamol bij patiënten die worden behandeld met zidovudine moet worden vermeden. Als chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, moeten de witte bloedcellen en de leverfunctie worden gecontroleerd, vooral bij ondervoede patiënten.
- **Vitamine K-antagonisten**: Een versterking van het effect van vitamine K-antagonisten kan optreden, vooral als regelmatig hoge doses paracetamol worden gebruikt. In dit geval wordt regelmatige monitoring van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.
- **Lamotrigine**: daling van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, wegens een mogelijke inductie van het levermetabolisme.
- **Metoclopramide en domperidon**: versnelde absorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van versnelde maaglediging.
- **Flucloxacilline**: Voorzichtigheid is geboden wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname in verband wordt gebracht met metabole acidose met een hoge anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, vooral bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- **Interactie met diagnostische tests**: De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed via de fosfowolfraamzuurmethode en met de bepaling van de bloedglucose via de glucose-oxidase-peroxidasemethode.
- **Fenytoïne**: Gelijktijdige toediening van fenytoïne kan resulteren in een verminderde werkzaamheid van paracetamol en een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Patiënten die een behandeling met fenytoïne krijgen, moeten grote en/of chronische doses paracetamol vermijden. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van hepatotoxiciteit.
- **Salicylamide**: Salicylamide kan de eliminatiehalfwaardetijd (t½) van paracetamol verlengen.
- Vanwege het gebrek aan werking op het maagslijmvlies kan paracetamol worden toegediend aan patiënten met maagzweren, of gedurende een beperkte tijd worden gecombineerd met niet-steroïde **anti-inflammatoire geneesmiddelen**
- Gelijktijdige toediening van **diflunisal** en paracetamol verhoogt de plasmaspiegels van paracetamol met ongeveer 50%. Hoge paracetamolspiegels zijn in verband gebracht met hepatotoxiciteit
- **Chlooramfenicol**: mogelijke verhoging van de toxiciteit van chlooramfenicol door remming van het levermetabolisme.

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 toegediend, 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 600 mg zetpillen wordt geen enkel effect verwacht op kinderen die borstvoeding krijgen. DAFALGAN 600 mg zetpillen 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 of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de volgende tabel worden de bijwerkingen opgelijst. Bijwerkingen worden ingedeeld per systeem/orgaanklasse (SOC). Hun frequentie wordt als volgt bepaald:

Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100 tot < 1/10)
Soms (≥1/1.000 tot < 1/100)
Zelden (≥1/10.000 tot < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem-/orgaanklassen	Zelden (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische bloedarmoede, agranulocytose	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties	Allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, constipatie (verstopping)		
Metabolisme- en voedingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap
Lever- en galaandoeningen	Stoornissen van de leverfunctie, leverinsufficiëntie, levernecrose, icterus (geelzucht)	Levertoxiciteit	Hepatitis, verhoogde concentratie leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag, hyperhidrose, angio-oedeem, urticaria (netelroos), erytheem	In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige huidreacties gemeld. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom	

Nier- en urinewegaandoeningen		Steriele pyurie (troebele urine)	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) naar aanleiding van een langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Duizeligheid, malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosering 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.

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

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be

Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering bestaat er een risico op acute levertoxiciteit, vooral bij ouderen, jonge kinderen, bij lever- of nierfalen, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminductoren en bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen.
Hepatotoxiciteit treedt vaak pas 24 tot 48 uur na toediening op. Een overdosis kan fataal zijn. In geval van een overdosis moet u onmiddellijk een arts raadplegen, ook als er geen symptomen zijn.
Symptomen
De symptomen treden over het algemeen binnen 24 uur op en omvatten onder andere: misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid en buikpijn. Er zijn zeldzame gevallen van acute pancreatitis waargenomen.

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 verlaagde 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. De drempel voor levertoxiciteit kan worden verlaagd als de bovengenoemde risicofactoren aanwezig zijn.

Acute hulpprocedure

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Bloedafname om de initiële plasmaconcentratie van paracetamol te bepalen.
- Snelle eliminatie van ingenomen medicatie door maagklysma.
- De behandeling bestaat uit de toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC) langs intraveneuze of orale weg, indien mogelijk binnen de 8 uur na toediening van DAFALGAN zetpillen. NAC kan echter ook zelfs na 16 uur een zekere bescherming bieden.
- Toediening van actieve kool, indien mogelijk binnen het uur na toediening van DAFALGAN zetpillen.
- 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 categorie: 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:
Paracetamol wordt snel en volledig langs rectale weg geabsorbeerd; de rectale resorptie kan echter variëren naargelang de contacttijd met het rectale slijmvlies.
De maximale plasmaconcentratie wordt 10 tot 60 minuten na orale toediening bereikt.

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 glucoronconjugaat (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 glucoronide (ongeveer 60%) en sulfaatconjugaat (ongeveer 30%). Minder dan 5% wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden.
In therapeutische doses bedraagt de halfwaardetijd ongeveer 2 uur; voor zetpillen 5 uur.

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 leveraandoening.
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 toename van de vorming van de 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 in het plasma 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 glucoroniden en meer sulfaatconjugaten uit dan volwassenen. De totale uitscheiding van paracetamol en zijn metabolieten is voor alle leeftijden gelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de beoordeling van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Semisynthetische glyceriden.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

DAFALGAN 600 mg zetpillen: 3 jaar
DAFALGAN Pediatrie 300 mg zetpillen: 3 jaar
DAFALGAN Pediatrie 150 mg zetpillen: 3 jaar
DAFALGAN Pediatrie 80 mg zetpillen: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

DAFALGAN 600 mg zetpillen: Doos van 12 zetpillen in een PVC/PE-blisterverpakking.
DAFALGAN Pediatrie 300 mg zetpillen: Doos van 12 zetpillen in een PVC/PE-blisterverpakking.
DAFALGAN Pediatrie 150 mg zetpillen: Doos van 12 zetpillen in een PVC/PE-blisterverpakking.
DAFALGAN Pediatrie 80 mg zetpillen: Doos van 12 zetpillen in een PVC/PE-blisterverpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

UPSA SAS
3, Rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
Frankrijk

Lokale vertegenwoordiger:
UPSA Belgium SA/NV
Boulevard Louis Schmidtlaan 87
1040 Etterbeek
België

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

DAFALGAN 600 mg zetpillen: BE137733
DAFALGAN Pediatrie 300 mg zetpillen: BE137724
DAFALGAN Pediatrie 150 mg zetpillen: BE137715
DAFALGAN Pediatrie 80 mg zetpillen: BE137706

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
DAFALGAN 600 mg zetpillen: 01.04.1987
DAFALGAN Pediatrie 300 mg zetpillen: 01.04.1987
DAFALGAN Pediatrie 150 mg zetpillen: 01.04.1987
DAFALGAN Pediatrie 80 mg zetpillen: 01.04.1987

Datum van laatste verlenging: 05.07.2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring 02/2025

11. DOSIMETRIE

Niet van toepassing.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Niet van toepassing.