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 394 mg natrium, 252 mg sorbitol (E 420) en 100 mg natriumbenzoaat (E 211).
DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 50 mg natriumbenzoaat (E211), 126 mg sorbitol (E 420), 197 mg natrium en in de smaak 0,96 mg fructose, glucose en sucrose; zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: platte, witte tabletten, in water oplosbaar met bruisreactie.
DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten: witte tabletten, elliptisch van vorm, met de aanduiding DAF 1g op een zijde.
DAFALGAN 500 mg bruistabletten: platte, witte tot gebroken witte tablet, met afgeschuinde randen en een breukstreep, die een bruisreactie veroorzaakt wanneer deze in water wordt opgelost.
De breukstreep dient niet om de tablet te breken.
DAFALGAN 500 mg tabletten: ronde, witte tabletten, met aan een zijde een inkeping en aan de andere zijde de aanduiding DAF.

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.

Volwassenen en adolescenten vanaf 50 kg:
Bij deze patiënten is de gebruikelijke dosis 500 mg tot 1 g per inname.

DAFALGAN 500 mg bruistabletten en DAFALGAN 500 mg tabletten
De gebruikelijke eenheidsdosis is 1 tot 2 tabletten per inname, indien nodig te herhalen na 4 tot 6 uur, tot 3 g per dag. Bij hevigere pijn of koorts kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 4 g per dag.
Systematische inname voorkomt schommelingen in pijn of koorts. Het interval tussen twee doses moet minstens 4 uur zijn. De maximale dosis is 1 g per inname en 4 g per dag.

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten en DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten
Deze hoge dosering kan nuttig zijn om de analgesie bij sommige patiënten onder controle te houden.
De gebruikelijke eenheidsdosis is één tablet van 1 g per inname, indien nodig te herhalen na 4 tot 6 uur, tot 3 g per dag. Bij hevigere pijn kan de maximale dosis worden verhoogd tot 4 g (4 tabletten) per dag.
Systematische inname voorkomt schommelingen in pijn of koorts. Het interval tussen twee doses moet minstens 4 uur zijn. De maximale dosis is 1g per inname en 4g per dag.

De toediening van 4 g paracetamol per dag moet beperkt worden tot 4 weken. Voor behandeling op langere termijn moet de dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g per dag.

Tabel 1: Doseringsadvies

	Geneesmiddel	**Dosering**	**Interval tussen twee innamen**	**Maximale dagelijkse dosis**
Volwassenen en adolescenten vanaf 50 kg	DAFALGAN 500 mg	1 tot 2 tabletten	4 tot 6 uur	3 g paracetamol (6 tabletten)
	DAFALGAN Forte 1g	1 tablet	4 tot 6 uur	3 g paracetamol (3 tabletten)

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

Volwassenen en adolescenten van 33 kg tot 50 kg:
Bij deze patiënten moet de dosering worden bepaald op basis van het gewicht van de patiënt. Voor volwassenen en adolescenten die minder dan 50 kg wegen, is de maximale dagelijkse dosis 60 mg/kg. **Niet meer dan 2 g/dag gebruiken.**

	Geneesmiddel	**Dosering**	**Interval tussen twee innamen**	**Maximale dagelijkse dosis**
Volwassenen en adolescenten van 33 kg tot < 50 kg	DAFALGAN 500 mg	1 tablet	6 uur	2 g paracetamol (4 tabletten)

Systematische inname voorkomt schommelingen in pijn of koorts. Het interval tussen twee toedieningen moet minstens 6 uur zijn.

Pediatrische patiënten

DAFALGAN 500 mg wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 33 kg wegen.
DAFALGAN FORTE 1 g wordt niet aanbevolen voor patiënten die minder dan 50 kg wegen.

Nierinsufficiëntie :
In gevallen van matige en acute nierinsufficiëntie moet de dosis worden verlaagd en het interval tussen twee innamen worden aangepast volgens het volgende schema:

Glomerulaire filtratie	*Dosis*
10 - 50 ml/min	500 mg om de 6 uur

< 10 ml/min	500 mg om de 8 uur

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten en filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor patiënten met een nierfunctiestoornis, indien een verlaging van de dosis vereist is. Andere meer geschikte farmaceutische sterktes dienen te worden gebruikt.

Leverinsufficiëntie en chronisch alcoholisme:
Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosis worden verlaagd of het toedieningsinterval worden verlengd. De dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan 2000 mg/dag in de volgende situaties:
- (Milde tot matige) hepatocellulaire insufficiëntie,
- Het syndroom van Gilbert (niet-hemolytische familiaire geelzucht),
- 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,
- Chronische ondervoeding (lage leverglutathionreserves),
- Uitdroging.

Geriatrische patiënten:
Een dosisaanpassing is over het algemeen niet nodig bij oudere patiënten. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat nier- en/of leverfunctiestoornissen vaker voorkomen bij oudere patiënten.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

Bruistabletten: de tabletten volledig oplossen in een glas water. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Tabletten: de tabletten met een glas water innemen zonder op te kauwen.
Als u het moeilijk vindt om de filmomhulde tabletten DAFALGAN FORTE 1 g in een 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).

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 innemen 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 huiduitslag 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 nierinsufficiëntieen sepsisof bij patiënten met ondervoeding en andere bronnen van tekort aan glutathion (bijvoorbeeld 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 zorgvuldige controle is 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 anorexie, boulimie of cachexie: chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion).
- Voorzichtigheid is geboden in geval van uitdroging, hypovolemie.

Hulpstoffen met bekend effect

- **Natriumbenzoaat:**
  DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 100 mg natriumbenzoaat (E 211) per tablet.
  DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 50 mg natriumbenzoaat (E 211) per tablet.

- **Natrium:**
  DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 394 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met 20% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium per volwassene.
  DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 197 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met ongeveer 10 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium per volwassene.
  De maximale dagelijkse dosis (8 bruistabletten) bedraagt ongeveer 80% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijkse natriuminname via de voeding.

  DAFALGAN FORTE 1 g en DAFALGAN 500 mg bruistabletten worden beschouwd als natriumrijk. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden door personen die een zoutarm dieet volgen.

  DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, d.w.z. dat het in wezen "natriumvrij" is.
  DAFALGAN 500 mg tabletten bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, d.w.z. dat het in wezen "natriumvrij" is.

- **Fructose:**
  DAFALGAN 500 mg bruistabletten: Dit geneesmiddel bevat 0,96 mg fructose per bruistablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

- **Sorbitol:**
  DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 252 mg sorbitol (E420) per dosis.
  DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 126 mg sorbitol (E420) per dosis.
  Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen deze geneesmiddelen niet gebruiken/toegediend krijgen. Er moet rekening worden gehouden met de additieve effecten van gelijktijdig toegediende producten die fructose (of sorbitol) bevatten en de inname van fructose (of sorbitol) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in orale geneesmiddelen kan de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig gebruikte orale geneesmiddelen beïnvloeden.

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). Alcoholgebruik wordt afgeraden tijdens de behandeling.
- **Probenecide:** Probenecide veroorzaakt een bijna tweevoudige reductie in de klaring van paracetamol door de conjugatie met glucuronzuur te remmen. Een verlaging van de dosis paracetamol moet worden overwogen wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met probenecide.
- **Zidovudine:** Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Chronisch/frequent gebruik van paracetamol bij patiënten die behandeld worden 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:** Het effect van vitamine K-antagonisten kan worden versterkt, vooral als er regelmatig hoge doses paracetamol worden ingenomen. In dit geval wordt regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.
- **Lamotrigine:** verminderde biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijk verminderd therapeutisch effect, als gevolg van een mogelijke inductie van het levermetabolisme.
- **Metoclopramide en domperidon:** versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm door versnelde

maaglediging.

- **Flucloxacilline:** Er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt, omdat gelijktijdige inname in verband is gebracht met metabole acidose met een hoge anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, met name bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- **Interactie met diagnostische tests:** De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van urinezuur in het bloed door middel van de fosfowolfraamzuurmethode en met de bepaling van bloedglucose door middel van de glucose-oxidase-peroxidasemethode.
- **Fenytoïne:** Gelijktijdige toediening van fenytoïne kan de werkzaamheid van paracetamol verminderen en het risico op hepatotoxiciteit verhogen. Patiënten die behandeld worden met fenytoïne moeten grote en/of chronische doses paracetamol vermijden. Patiënten moeten gecontroleerd worden 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**.
- De gelijktijdige toediening van **diflunisal** en paracetamol verhoogt het plasmagehalte van paracetamol met ongeveer 50%. Hoge waarden van paracetamol werden geassocieerd 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 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 uitgescheiden, 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 of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden ingedeeld per Systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie van optreden.
De volgende conventie werd gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie in te delen:

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,	Zeer zelden (< 1/10.000)	Frequentie niet bekend

	< 1/1.000)		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische bloedarmoede, agranulocytose	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties	Allergische reacties die stoppen van de behandeling vereisen	Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		
Metabolisme- en voedingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, constipatie (verstopping)		
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, purpura	Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties gerapporteerd. Acute veralgemeende exanthematische pustulose, toxische huidnecrolyse, syndroom van Stevens-Johnson	
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 inname op. Een overdosis kan dodelijk 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 in een keer ingenomen door volwassenen of 140 mg/kg lichaamsgewicht in een keer ingenomen door 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 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 een 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 zou zijn perifere pijnstillende werking uitoefenen 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 de tabletten wordt de plasmapiek 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 snel en volledig. De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 26 minuten na orale toediening bereikt, m.a.w. sneller dan met de niet-bruistabletten 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 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 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 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 populatie 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

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten: anhydrisch citroenzuur, natriumwaterstofcarbonaat , anhydrisch natriumcarbonaat, sorbitol (E 420), natriumdocusaat, povidon, natriumbenzoaat (E211), pompelmoes-/sinaasappelaroma (inclusief fructose, glucose, sucrose), natriumsacharine.

DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten:
Kern van de tablet: hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, glycerylbehenaat, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumanhydraat.
Omhulsel: hypromellose, middellange keten triglyceriden, polidextrose, calciumcarbonaat.

DAFALGAN 500 mg bruistabletten: anhydrisch citroenzuur, anhydrisch natriumcarbonaat, natriumbicarbonaat, sorbitol (E 420), natriumsacharine, natriumdocusaat, povidon, natriumbenzoaat, pompelmoes-sinaasappelsmaak (inclusief fructose, glucose, sucrose).

DAFALGAN 500 mg tabletten: hypromellose, povidon, natriumcroscarmellose, microkristallijncellulose, 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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities:
DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten
DAFALGAN FORTE 1 g filmomhulde tabletten
DAFALGAN 500 mg tabletten

DAFALGAN 500 mg bruistabletten: Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

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.

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.

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

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(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 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.