

SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafalgan Caps Forte 1 g harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Paracetamol.....1000 mg

Voor één harde capsule

Hulpstof met bekend effect: azorubine/carmoisine (E122).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Rode harde capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van milde tot matige pijn en/of koorts.

Dafalgan Caps Forte 1g harde capsules is geïndiceerd voor gebruik **bij volwassenen en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer** (vanaf circa 15 jaar).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Waarschuwing: deze formulering bevat 1000 mg paracetamol (1 g) in elke harde capsule: neem geen twee harde capsules tegelijk.

De laagst effectieve dosis dient men gewoonlijk zo kort mogelijk toe te dienen.

Lichaamsgewicht (leeftijdsindicatie)	Dosis per toediening	Toedienings interval	Maximale dagelijkse dosis
≥ 50 kg (vanaf circa 15 jaar)	1000 mg (1 harde capsule)	minimaal 4 uur	3000 mg (3 harde capsules)

Het is doorgaans niet nodig om meer dan 3 g paracetamol per dag, d.w.z. **3 harde capsules per dag**, te gebruiken. Bij intensere pijn, in afwezigheid van risicofactoren en uitsluitend op medisch advies, mag de maximale dosering echter worden verhoogd tot 4 g per dag, dit betekent **4 harde capsules per dag (maximale dosis)**.

Waarschuwing: Houd met alle geneesmiddelen rekening om een overdosis te voorkomen, dus ook geneesmiddelen die zonder voorschrift zijn verkregen (zie rubriek 4.4 en 4.9).

Pediatrische patiënten

Kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer (vanaf circa 15 jaar): zie dosering hierboven.

Kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg (jonger dan 15 jaar): Voor kinderen jonger dan 15 jaar moeten andere vormen van dit geneesmiddel worden gebruikt.

Behandelingsduur

Langdurig of frequent gebruik zonder medisch toezicht is niet aanbevolen.

Als de pijn langer dan 5 dagen of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt, of als de symptomen verergeren of als er nieuwe symptomen optreden, moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Bijzondere populaties

De totale dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger dan 60 mg/kg/dag (niet meer dan 3 g/dag) zijn in de volgende situaties:

- volwassenen die minder dan 50 kg wegen,
- chronische ondervoeding (lage reserves leverglutathion),
- dehydratie.

Nierfunctiestoornissen

In geval van nierfunctiestoornissen en behoudens medisch advies, is het aanbevolen dat de dosis wordt verminderd en het minimale interval tussen twee innames wordt vergroot, volgens onderstaand schema:

Creatinineklaring	Toedieningsinterval
≥ 50 ml/min	minimaal 4 uur
10-50 ml/min	6 uur
< 10 ml/min	8 uur

De totale dosis paracetamol mag niet hoger dan 3 g per dag zijn, d.w.z. 3 harde capsules.

Leverfunctiestoornissen (mild tot matig), chronisch alcoholisme en syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht)

Het is aanbevolen dat de dosis wordt verminderd en het minimale interval tussen twee innames vergroot. De dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger dan 2000 mg/dag (2 g/dag) zijn.

Ouderen

Klinische ervaring duidt erop dat de aanbevolen dosering bij volwassenen over het algemeen geschikt is. Er moet echter rekening worden gehouden met gelijktijdige risicofactoren, waarvan sommige vaker voorkomen bij oudere patiënten en waarvoor aanpassing van de dosis vereist is.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een drankje (bijv. water, melk, vruchtensap).

Het interval tussen twee dosissen dient altijd minimaal 4 uur te zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Ernstige hepatocellulaire insufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vanwege de eenheidsdosis paracetamol per harde capsule (1000 mg), is deze vorm niet geschikt voor kinderen die minder wegen dan 50 kg (jonger dan 15 jaar).

Om het risico van een overdosis te voorkomen:

- controleer of andere geneesmiddelen geen paracetamol bevatten (geneesmiddelen met of zonder voorschrift verkregen).
- respecteer de aanbevolen maximale dosissen.

Paracetamol kan ernstige huidreacties veroorzaken. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de eerste tekenen van deze ernstige huidreacties. Zodra men het begin van huiduitslag of een ander teken van overgevoeligheid vaststelt, moet de behandeling worden gestaakt.

Voorzorgen bij gebruik

Risicofactoren voor leveraandoeningen

Voorzichtigheid is geboden in geval van de volgende risicofactoren die de grens van levertoxiciteit kunnen verlagen. De dosis dient aangepast te worden en de maximale dagelijkse dosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden (zie rubriek 4.2):

- lichaamsgewicht lager dan 50 kg bij adolescenten en volwassenen,
- milde tot matige hepatocellulaire insufficiëntie,
- nierinsufficiëntie,
- syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht),
- chronisch alcoholisme,
- glucose-6-fosfaat dehydrogenase-deficiëntie (G6PD) (kan leiden tot hemolytische anemie),
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die invloed hebben op de leverfunctie (bijv. potentieel hepatotoxische geneesmiddelen of geneesmiddelen die cytochroom P450 enzym induceren, zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, topiramaat, rifampicine),
- lage reserves of deficiëntie van leverglutathion (bijv. chronische ondervoeding, snel en recent afslanken, anorexie, cachexie),
- dehydratie,
- oudere patiënten.

Het is niet aanbevolen om tijdens de behandeling alcohol te drinken.

De behandeling moet worden stopgezet indien acute, virale hepatitis optreedt.

Wanneer kinderen en adolescenten met 60 mg/kg/dag paracetamol worden behandeld, is de combinatie met een ander antipyreticum niet gerechtvaardigd, behalve in geval van ondoeltreffendheid.

Langdurig of onjuist gebruik of gebruik van hoge dosissen van analgetica bij patiënten met chronische hoofdpijn, kan hoofdpijn veroorzaken of erger maken. Deze hoofdpijn moet niet worden behandeld door de dosis van dit geneesmiddel te verhogen. In dergelijke gevallen moet het gebruik van pijnstillers worden gestopt in overleg met de arts.

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 oorzaken 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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat een azo-kleurstof (E122 azorubine/carmoisine) en kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

- **Probenecide**

Het innemen van probenecide verhindert de binding van paracetamol met glucuronzuur, wat leidt tot een verminderde paracetamolklaring met een factor van ca. 2. Bij patiënten die tegelijk probenecide innemen, moet de dosis paracetamol worden verminderd.

- **Salicylamide**

Salicylamide kan de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van paracetamol verlengen.

- **Enzymatische inductoren en alcohol**

Paracetamol wordt in hoofdzaak in de lever gemetaboliseerd. Bepaalde metabolieten van paracetamol zijn hepatotoxisch, en gelijktijdige inname van krachtige enzymatische inductoren kan daarom leiden tot hepatotoxische reacties, vooral wanneer hoge dosissen paracetamol worden ingenomen. Krachtige enzymatische inductoren omvatten, maar zijn niet beperkt tot, barbituraten, isoniazide, carbamazepine, rifampicine, ethanol en bepaalde anti-epileptica.

- **Fenytoïne**

Patiënten die een behandeling met fenytoïne krijgen, moeten vermijden om grote en/of chronische dosissen paracetamol in te nemen.
Patiënten moeten op tekenen van hepatotoxiciteit gecontroleerd worden.

- **Zidovudine**

Gelijktijdige inname van paracetamol en AZT (zidovudine) versterkt de neiging tot neutropenie. Daarom mag dit geneesmiddel alleen op medisch advies samen met AZT worden toegediend.

- **Colestyramine**

Colestyramine vermindert de opname van paracetamol en mag daarom niet binnen één uur na de inname van paracetamol worden toegediend.

- **Flucloxacilline**

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol samen met flucloxacilline wordt ingenomen, omdat gelijktijdige inname geassocieerd werd met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, vooral bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

- Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die maaglediging versnellen, zoals metoclopramide, versnelt de absorptie en het begin van het effect van paracetamol.
- Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die maaglediging vertragen, kan de absorptie en het begin van het effect van paracetamol vertragen.

Interacties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Herhaaldelijke inname van paracetamol gedurende meer dan één week versterkt het effect van antistollingsmiddelen, vooral warfarine. Daarom mag langdurige toediening van paracetamol bij patiënten die met antistollingsmiddelen worden behandeld alleen onder medisch toezicht plaatsvinden.

Gelijktijdig gebruik van paracetamol met cumarinen zoals warfarine, kan leiden tot lichte variaties van de INR-waarden. In dit geval moeten de INR-waarden intensiever worden opgevolgd tijdens de periode van de gelijktijdige inname en ook gedurende één week nadat de behandeling met paracetamol is stopgezet.

Af en toe paracetamol innemen heeft geen belangrijke gevolgen voor de neiging tot bloedingen.

Interacties met paramedische testen

Paracetamol kan de bepaling van urinezuur in het bloed via de fosforwolframzuur-methode en bloedsuikertests met behulp van glucose-oxidase-peroxidase verstoren.

Paracetamol verhoogt de plasmaniveaus van acetylsalicylzuur en chlooramfenicol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt niet op misvorming of foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologisch onderzoek naar de neurologische ontwikkeling bij kinderen blootgesteld aan paracetamol in de baarmoeder toont onduidelijke resultaten aan. Indien dit klinisch nodig is, kan paracetamol tijdens de zwangerschap worden gebruikt, maar dan wel in de laagste effectieve dosis, gedurende een zo kort mogelijke tijd en met de laagst mogelijke frequentie.

Borstvoeding

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. In therapeutische doses wordt de toediening van dit geneesmiddel compatibel met borstvoeding beschouwd.

Vruchtbaarheid

Wegens het potentiële mechanisme van inwerking op cyclooxygenase- en prostaglandine-synthese, kan paracetamol de vruchtbaarheid bij vrouwen benadelen door invloed op de eisprong. Dit is omkeerbaar wanneer de behandeling wordt stopgezet.

Tijdens onderzoek bij dieren werden effecten op de mannelijke vruchtbaarheid vastgesteld. De relevantie van deze effecten bij mensen is niet bekend.

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

In de volgende tabel staan de bijwerkingen vermeld. De bijwerkingen zijn ingedeeld per systeem/orgaanklasse (SOC). De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

ZeervaaK ($\geq 1/10$)
VaaK ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeervelden ($< 1/10.000$)
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaan	Zelden	Zeervelden	Frequentie niet bekend
----------------	--------	------------	------------------------

klasse	(≥1/10.000, <1/1.000)	(<1/10.000)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie	
Immuunsysteem aandoeningen	Overgevoeligheid ¹		Anafylactische reactie (inclusief lage bloeddruk) ¹ , anafylactische shock ¹ , angio-oedeem (Quincke's oedeem) ¹ .
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Bronchospasme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree		
Lever- en galaandoeningen			Toegenomen leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ¹ , purpura ² , netelroos ¹ , erytheem ¹	Ernstige huidreacties ¹	Gefixeerd erytheem
¹ Wanneer deze bijwerkingen zich voordoen, moet men de inname van dit geneesmiddel en aanverwante geneesmiddelen voor altijd stopzetten. ² Bij het optreden van deze bijwerking moet het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt. Het gebruik van het product kan alleen worden hervat na medisch advies.			

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 :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Het risico van ernstige intoxicatie (therapeutische overdosis of onbedoelde intoxicatie) kan extra hoog zijn bij oudere patiënten, bij jonge kinderen, bij patiënten met een leveraandoening, in gevallen van chronisch alcoholisme en bij patiënten met chronische ondervoeding. In deze gevallen kan intoxicatie fataal zijn.

Symptomen

Symptomen die gewoonlijk binnen 24 uur opduiken zijn misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, onwel worden, diaforese en pijn in de onderbuik.

Een overdosis, die begint bij 10 g paracetamol in een enkele toediening bij volwassenen en 150 mg/kg lichaamsgewicht in een enkele toediening bij kinderen, veroorzaakt cytolytische hepatitis die mogelijk kan leiden tot volledige en onomkeerbare necrose, die leidt tot hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, die coma en de dood kunnen veroorzaken.

Simultaan werden verhoogde niveaus levertransaminasen, lactodehydrogenase en bilirubine waargenomen, samen met verminderde protrombineniveaus die 12 tot 48 uur na inname kunnen optreden. Klinische symptomen van leverschade zijn gewoonlijk zichtbaar na 1 tot 2 dagen en bereiken een maximum na 3 tot 4 dagen.

Overdosering kan ook leiden tot acute pancreatitis, hyperamylasemie.

Noodprocedure

- De behandeling stoppen.
- De patiënt onmiddellijk naar een ziekenhuis brengen.
- Bloedafname om de plasmaconcentratie paracetamol te bepalen, zo snel mogelijk maar niet eerder dan 4 uur na de inname van paracetamol.
- Snelle verwijdering van het ingenomen geneesmiddel via een maagspoeling.
- De behandeling van een overdosis paracetamol bestaat doorgaans uit een zo vroeg mogelijke toediening van het antidotum N-acetylcysteïne via intraveneuze of orale weg, bij voorkeur binnen 10 uur na inname.
- Symptomatisch behandeling,
- Voer levertesten uit aan het begin van de behandeling en herhaal die elke 24 uur. In de meeste gevallen worden de levertransaminasen opnieuw normaal binnen 1 tot 2 weken, waarbij de leverfunctie volledig wordt hersteld. In zeer ernstige gevallen kan echter een levertransplantatie nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: OVERIGE ANALGETICA EN ANTIPYRETICA, ANILIDES, ATC-code: N02BE01.

N: Centraal zenuwstelsel.

Werkingsmechanisme

Paracetamol heeft een perifeer en centraal werkingsmechanisme.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van paracetamol via orale weg is snel en volledig. Maximale plasmaconcentraties worden 30 tot 60 minuten na inname bereikt.

Distributie

Paracetamol wordt snel via alle weefsels verspreid. De concentraties zijn vergelijkbaar in bloed, speeksel en plasma. De binding aan eiwitten is gering.

Biotransformatie

Paracetamol wordt in hoofdzaak in de lever gemetaboliseerd volgens twee metabole hoofdroutes: glucuronzuur en zwavelzuurconjugaten. Deze laatste route is sneller verzadigd bij dosissen die hoger zijn dan de therapeutische dosis. Een minder belangrijke route, gekatalyseerd door het cytochroom P450, resulteert in de vorming van een tussenreagens (N-acetyl-p-benzoquinoneimine) dat in normale gebruiksomstandigheden snel ontgift wordt door verminderde glutathion en in de urine wordt afgevoerd, na conjugatie met cysteïne en mercaptuurzuur.

Omgekeerd, wanneer massale intoxicatie optreedt, neemt de hoeveelheid van dit toxische metaboliet toe.

Eliminatie

De eliminatie gebeurt in hoofdzaak via de urine. 90% van de ingenomen dosis wordt binnen 24 uur via de nieren afgevoerd, voornamelijk als glucuronide (60 tot 80%) en sulfaatconjugaten (20 tot 30%). Minder dan 5% wordt in ongewijzigde vorm afgevoerd. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Fysiopathologische variaties:

Nierinsufficiëntie: in geval van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) wordt de eliminatie van paracetamol en bijhorende metabolieten vertraagd.

Leverinsufficiëntie: het metabolisme van paracetamol is verstoord bij patiënten met leverinsufficiëntie, wat resulteert in hogere plasmaconcentraties paracetamol en een langere eliminatiehalfwaardetijd (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten: het conjugatievermogen is niet gewijzigd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele studies aan de hand van de momenteel aanvaarde normen voor de beoordeling van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylcellulose, croscarmellose-natrium, glyceroldibehenaat, magnesiumstearaat, hydrofoob colloïdaal silicium, filmvormend middel.

Samenstelling van het filmvormend middel: Hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyethyleenglycol.

Samenstelling van de harde capsule: Gelatine, azorubine/carmoisine (E122), geel ijzeroxide en rood ijzeroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- 8 harde capsules in blisterverpakking (Aluminium/PVC).
- 16 harde capsules in blisterverpakking (Aluminium/PVC).
- 24 harde capsules in blisterverpakking (Aluminium/PVC).
- 32 harde capsules in blisterverpakking (Aluminium/PVC).
- 40 harde capsules in blisterverpakking (Aluminium/PVC).
- 48 harde capsules in blisterverpakking (Aluminium/PVC).
- 56 harde capsules in blisterverpakking (Aluminium/PVC).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

UPSA S.A.S.

3, Rue Joseph Monier

92500 Reuil-Malmaison

Frankrijk

Lokale vertegenwoordiger:

UPSA Belgium SA/NV

Boulevard Louis Schmidtlaan 87

B-1040 Etterbeek

België

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

BE662104

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/12/2023

Datum van laatste verlenging: 02/10/2024

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.