

#### 41. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citrosan, poeder in sachet

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

500 mg paracetamol en 50 mg vitamine C per sachet.

Hulpstoffen met bekend effect:

- Sucrose: 2,86 g per sachet
- Tartrazine (E102)
- Natrium: 122 mg (5.3 mmol) per sachet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Sachet

#### 4. KLINISCHE GEGEVENS

##### 4.1 Therapeutische indicaties

Bij koorts en pijn bij griep en verkoudheid

##### 4.2 Dosering en wijze van toediening

###### Dosering

Dit geneesmiddel dient zo kort mogelijk te worden gebruikt als nodig is om de symptomen te verlichten.

*Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar*

Als de symptomen aanhouden of terugkeren binnen 10 dagen, dient een arts te worden geraadpleegd.

*Kinderen van 9-12 jaar*

Geef dit geneesmiddel niet langer dan 3 dagen aan een kind zonder een arts te raadplegen.

<b>Gewicht (kg)</b>	<b>Leeftijd (jaren)</b>	<b>Aantal sachets per keer</b>	<b>Maximaal aantal doseringen per dag</b>	<b>Maximale dagdosering (mg)</b>
30-40	9-12	1	3-4 sachets	1500-2000
40-55	12-15	1	4-6 sachets	2000-3000
>55	>15	1-2	6 sachets	3000

###### *Leverinsufficiëntie*

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

### *Nierinsufficiëntie*

In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie), dient de dosis te worden verlaagd tenzij op voorschrift van een arts. Zie onderstaand tabel:

Volwassen:

<b>Glomerulaire filtratiesnelheid</b>	<b>Dosis</b>
10-50 ml/min	500 mg / 6 uur
<10 ml/min	500 mg / 8 uur

Citrosan is niet geschikt voor patiënten met nierinsufficiëntie wanneer een verlaagde dosis vereist is. Voor die omstandigheid zijn geschiktere vormen beschikbaar.

### *Ouderen*

De ervaring heeft geleerd dat een normale dosis voor volwassenen meestal voldoende is. Bij zwakke, immobiele, oudere personen of oudere patiënten met nier of leverinsufficiëntie kan een verlaging van de dosering of de frequentie echter aangewezen zijn

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

- Volwassenen die minder dan 50 kg wegen;
- Milde tot matige leverinsufficiëntie, Syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht);
- Uitdroging;
- Chronische ondervoeding;
- Chronisch alcoholisme.

Aanwijzingen voor gebruik:

De tijdsduur tussen eventuele meerdere toedieningen moet minimaal 4 uur zijn. Vanwege de presentatievorm is Citrosan niet geschikt voor kinderen jonger dan 9 jaar.

De lagere toedieningsfrequentie (het aantal malen dat Citrosan gegeven wordt) is bedoeld voor kinderen in de ondergrens van de betreffende leeftijdscategorie.

Als de pijn langer dan 5 dagen, of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt of erger wordt, of als er zich andere verschijnselen voordoen, dient de behandeling te worden gestopt en een arts te worden geraadpleegd.

### Wijze van toediening

Voor orale toediening na oplossing in water. Zie rubriek 6.6 voor instructies voor de bereiding van het product voor inname.

### **4.3 Contra-indicaties**

Citrosan mag niet gebruikt worden bij overgevoeligheid voor paracetamol of ascorbinezuur of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose zijn in zeer zeldzame gevallen gemeld in samenhang met het gebruik van Citrosan. Deze ernstige overgevoeligheidsreacties zijn potentieel levensbedreigend. Het gebruik van paracetamol dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosale

laesies of andere tekenen van overgevoeligheid.

Langdurig of veelvuldig gebruik wordt ontraden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hepatitis, niet-cirrotische alcoholische leverziekte, leverfunctiestoornissen en nierfunctiestoornissen. Deze patiënten dienen vóór gebruik van dit product een arts te raadplegen. Bij patiënten met chronisch alcoholisme dient de dagdosering de 2 gram paracetamol (= 4 sachets) niet te overschrijden.

Het in eenmaal innemen van enkele malen de maximale dagdosering kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt meestal niet op. Toch dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen.

Dit product dient niet gebruikt te worden met andere paracetamolbevattende producten. In geval van een overdosis moet onmiddellijk medisch advies worden ingeroepen, zelfs wanneer de patiënt zich goed voelt (zie rubriek 4.9).

Diabeten moeten er rekening mee houden dat iedere sachet ca. 3 gram sucrose bevat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Citrosan bevat tartrazine (E102). Dit kan allergische reacties veroorzaken.

Citrosan bevat 122 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per sachet. Dit komt overeen met 6,1 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van dit geneesmiddel is equivalent aan 36,6 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor volwassenen. Dit is vooral aangeraden bij personen die een zoutarm (natriumarm) dieet dienen te volgen.

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 en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoprolin in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De aangegeven dosis niet overschrijden.

Indien symptomen aanhouden raadpleeg de arts

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

Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever en kan daardoor interacties aangaan met andere geneesmiddelen die dezelfde metaboliseroute volgen of die route kunnen remmen of induceren. Bij chronisch alcoholmisbruik en gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten, kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten.

Bij gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals rifampicine, barbituraten en St. Janskruid, kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten. Bij rifampicine en sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, primidon) is gebleken dat de AUC van paracetamol in plasma met 60% afneemt en de

hepatotoxiciteit van een overdosis paracetamol kan verergeren als gevolg van toegenomen en snellere vorming van toxische metabolieten.

In geval van gelijktijdige behandeling met probenecide dient de dosis paracetamol te worden verlaagd, omdat probenecide de klaring van paracetamol met 50% vermindert doordat het de conjugatie van paracetamol met glucuronzuur verhindert.

Paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol aanzienlijk doen toenemen.

Salicylamide kan de halfwaardetijd van paracetamol verlengen.

Isoniazide zorgt voor een afname van de klaring van paracetamol, wat mogelijk de werking en/of toxiciteit van paracetamol versterkt, door verhindering van metabolisme in de lever.

Gelijktijdige inname van paracetamol met lamotrigine zorgt voor afname van de biobeschikbaarheid van lamotrigine, waardoor de werking mogelijk afneemt door mogelijke inductie van metabolisme in de lever.

De absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon en absorptie kan worden verminderd door colestyramine.

Colestyramine mag niet binnen 1 uur na inname van paracetamol worden ingenomen.

Het anticoagulante effect van warfarine en andere coumarines kan versterkt worden door langdurig dagelijks gebruik van paracetamol, met een verhoogd risico op bloedingen tot gevolg.

Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine.

Verstoring van laboratoriumtesten: paracetamol kan de urinezuurtest met wolframfosforzuur beïnvloeden, evenals de bloedsuikertest met glucose-oxidase-peroxidase.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen, als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Van vitamine C gebruik tijdens de zwangerschap in therapeutische doseringen zijn geen schadelijke effecten gemeld.

Citrosan in sachet kan tijdens de zwangerschap in therapeutische doseringen gebruikt worden, met de laagste effectieve dosis, met de laagst mogelijke frequentie voor een zo kort mogelijke periode.

## Borstvoeding

Paracetamol en vitamine C worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Citrosan in sachet kan in therapeutische doseringen worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen schadelijke effecten op vruchtbaarheid bij normaal gebruik van Citrosan in sachet bekend.

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

Citrosan heeft, voor zover bekend, geen invloed op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken.

### **4.8 Bijwerkingen**

In therapeutische doseringen treden weinig bijwerkingen op.

De volgende frequenties kunnen worden vermeld: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie
	Zeer zelden	pancytopenie; hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	allergieën (exclusief angio-oedeem)
	Zeer zelden	overgevoeligheidsreactie (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt
Metabolisme- en voedingsstoornissen	Niet bekend	metabole acidose met verhoogde anion gap <sup>1</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	hypoglykemie
Psychische aandoeningen	Zelden	depressie, verwardheid, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	duizeligheid (exclusief vertigo), tremor, hoofdpijn
Oogafwijkingen	Zelden	visusafwijkingen
Hartaandoeningen	Zelden	oedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs (analgetisch astma)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zelden	bloedingen, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	Zelden	afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht

	Zeer zelden	Hepatotoxiciteit. Leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag is gerapporteerd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	pruritus, uitslag, zweten, purpura, urticaria
	Zeer zelden	exantheem, ernstige huidreacties
	Niet bekend	acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, toxische necrolyse, geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen	Zelden	malaise, pyrexie, sedatie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	overdosering en vergiftiging

<sup>1</sup>Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen of kinderen die éénmalig 150mg/kg of meer paracetamol hebben ingenomen. Bij patiënten met risicofactor(en) –zoals patiënten met leveraandoeningen, chronisch alcoholisme, ondervoeding, het gebruik van enzym-inducerende middelen- is leverbeschadiging mogelijk bij eenmalige inname vanaf 100 mg/kg paracetamol. Leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag is gerapporteerd.

#### Symptomen

De eerste symptomen van een paracetamolintoxicatie zijn misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en abdominale pijn. Deze symptomen treden gewoonlijk binnen 24 uur na inname op. De conditie van de patiënt kan verbeteren, maar een milde pijn in de buik kan een indicatie zijn van leverschade. Vanaf een overdosis paracetamol van 150 mg/kg kan matige leverschade ontstaan als gevolg van hepatische cytolyse. Vanaf 200 mg/kg kan ernstige leverschade ontstaan, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaat dehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verlaagde prothrombine spiegels een verlengde prothrombinetijd die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen. Klinische verschijnselen van leverbeschadiging worden gewoonlijk voor het eerst zichtbaar na twee dagen, en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

Ook als er geen ernstige leverschade is kan acuut nierfalen met acute tubulaire necrose voorkomen. Bij ernstige vergiftiging kunnen CZS overstimulatie, delirium optreden, gevolgd door CZS-depressie, stupor, hypothermie, snelle oppervlakkige ademhaling, hypotensie en falen van de bloedsomloop. Shock kan zich ook ontwikkelen, evenals toevallen en coma. Harttrithmestoornissen en alvleesklierontsteking zijn gerapporteerd.

## Behandeling

Bij inname vanaf 150 mg/kg paracetamol of bij inname van 100 mg/kg bij patiënten met risicofactor(en), onmiddellijke ziekenhuisopname, zelfs als er geen symptomen van overdosering aanwezig zijn.

In geval van een paracetamoloverdosering is onmiddellijke behandeling noodzakelijk. Bij te laat handelen kan de schade aan de lever onherstelbaar zijn. Ondanks een gebrek aan significante symptomen in een vroeg stadium, dienen patiënten zo snel mogelijk naar een ziekenhuis te worden verwezen voor een onmiddellijke medische behandeling. De symptomen kunnen zich beperken tot misselijkheid of braken en het is mogelijk dat de ernst van de overdosering of het risico op orgaanschade niet duidelijk is. De behandeling dient in overeenstemming te zijn met de bestaande behandelrichtlijnen.

Behandeling met geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) dient te worden overwogen indien de overdosis minder dan 1 uur geleden werd ingenomen. Paracetamol-plasmaconcentraties dienen 4 uur of langer na inname te worden bepaald (eerdere concentratiebepalingen zijn onbetrouwbaar).

Behandeling met acetylcysteïne dient binnen 24 uur na inname van paracetamol te worden gestart. De kans van slagen neemt sterk af indien de behandeling later wordt gestart. De leverbeschadiging heeft dan in vele gevallen reeds plaats gevonden. Het maximale beschermende effect wordt bereikt tot 8 uur na inname. De werkzaamheid van het antidotum neemt geleidelijk af na deze periode. Indien nodig dient N-acetylcysteïne intraveneus toegediend te worden, in overeenstemming met het vastgestelde doseringsschema. Toediening van acetylcysteïne (150 mg/kg) intraveneus in glucose-oplossing (500 ml); herhaling indien nodig op grond van tussentijdse bepaling van paracetamol-plasmaconcentraties. Als braken geen probleem vormt, kan oraal methionine een geschikt alternatief zijn voor afgelegen gebieden, buiten het ziekenhuis. Voor de behandeling van patiënten die na meer dan 24 uur na inname ernstige leverfunctiestoornissen vertonen, dient medisch advies van een vergiftigingsspecialist te worden ingewonnen.

### **Aanvullende informatie voor speciale patiëntgroepen:**

Een verhoogd risico op leverbeschadiging na paracetamoloverdosering wordt in verband gebracht met:

- Patiënten die langdurig worden behandeld met enzyminducerende middelen (zoals carbamazepine, fenobarbiton, fenytoïne, primidon, rifampicine en sint-janskruid);
- Patiënten die regelmatig alcohol gebruiken in grotere hoeveelheden dan aanbevolen;
- Patiënten die waarschijnlijk glutathiondepletie hebben (bijvoorbeeld personen met ondervoeding, eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, verhogering, cachexie).
- Patienten die isoniazide gebruiken.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, anilines; ATC-code: N02BE51.

Paracetamol heeft een analgetische en antipyretische werking, die verondersteld wordt te worden gemedieerd, voornamelijk door zijn remming van de prostaglandinesynthese in het centrale zenuwstelsel.

Vitamine C (ascorbinezuur) kan indirect het weerstandsvermogen van het lichaam verhogen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### a) Paracetamol

#### Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt na 30 minuten tot 2 uur bereikt.

#### Distributie

Het verdelingsvolume van paracetamol bedraagt ca. 1 liter per kg lichaamsgewicht. Bij therapeutische doseringen is de plasma-eiwitbinding te verwaarlozen. De concentratie in speeksel en moedermelk is gerelateerd aan de concentratie in plasma.

#### Biotransformatie

Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) en cysteïne (ca. 3%).

Een klein deel van de paracetamol wordt in het lichaam met behulp van cytochroom P450 omgezet in een zeer reactieve metaboliet die normaliter snel wordt geïnactiveerd door conjugatie met glutathion. Overdosering kan de glutathionvoorraad uitputten en zo leiden tot acute leverbeschadiging.

#### Eliminatie

Paracetamol wordt uitgescheiden met de urine, voornamelijk in de vorm van het glucuronide en het sulfaatconjugaat, en ca. 5% onveranderd.

90% van de ingenomen dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van het glucuronide (60-80%) en het sulfaatconjugaat (20-30%), en ca. 5% onveranderd.

De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 1 tot 4 uur.

#### *Paediatrische patiënten*

Bij neonaten en kinderen tot 12 jaar is sulfaatconjugatie de overwegende eliminatieroute en vindt glucuronidering in mindere mate plaats dan bij volwassenen het geval is. De totale eliminatie bij kinderen is als gevolg van een verhoogde sulfateringscapaciteit echter globaal vergelijkbaar met die van volwassenen.

#### *Nierinsufficiëntie*

In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en diens metabolieten vertraagd.

#### *Ouderen*

Bij ouderen is de conjugatiecapaciteit onveranderd.

### b) Vitamine C

Na orale toediening wordt vitamine C goed geabsorbeerd via actief transport vanuit de darmen. Het heeft een plasmahalfwaardetijd van 16 dagen. Na orale inname wordt na 15-20 minuten effect waargenomen dat 4-6 uur aanhoudt. Indien de inname de behoefte van het lichaam overschrijdt, wordt de overmaat vitamine C met de urine uitgescheiden.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.



## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcitraat, maïszetmeel, magnesiumcarbonaat, sucrose, natriumsaccharine, citroenzuur, smaakstof (citroen), tartrazine (E102).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 25 °C.

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

Citrosan is verkrijgbaar in doosjes van 5, 10, 15 of 20 sachets. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Schud de inhoud van het sachet in een glas of beker. Voeg heet water toe en roer tot het poeder is opgelost. Voeg eventueel suiker toe en drink de drank zo heet mogelijk.

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**

Reckitt Benckiser Healthcare B.V.  
Siriusdreef 14,  
2132 WT Hoofddorp, Nederland.

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

RVG 06294

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 1971

Datum van laatste verlenging: 3 november 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 2 januari 2025