

1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kruidvat Paracetamol 500 mg, granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén zakje bevat 500 mg paracetamol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén zakje bevat 25 mg aspartaam (E 951) en 300 mg xylitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat.

Wit tot gebroken wit, vrijelijk stromend granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

500 – 1000 mg, maximaal 3000 mg in 24 uur.

De maximale enkelvoudige dosis is 1000 mg (2 zakjes).

Pediatrische patiënten:

Witte Kruis paracetamol 500 mg granulaat wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Jongeren van 12 tot 15 jaar met een gewicht van 41 tot 50 kg: één zakje per dosis. Niet meer dan 4 zakjes per dag.

Jongeren van 16 tot 18 jaar met een gewicht van meer dan 50 kg: als bij volwassenen.

Wijze van toediening

Witte Kruis paracetamol 500 mg granulaat kan zonder water of andere vloeistof worden ingenomen. Het zakje kan aan de kant met de inkeping worden opengescheurd of opengeknipt. Het zakje dient rechtstreeks op de tong te worden gelegeerd om het granulaat door te slikken. Zo nodig kan resterend granulaat met water worden ingenomen.

Gebruiksaanwijzing:

- Het specifieke toedieningsinterval is afhankelijk van de symptomen en de maximale dagelijkse dosis.
Afhankelijk van recidivering van symptomen (koorts en/of pijn) is herhaalde toediening toegestaan.
Dit dient bij voorkeur echter niet vaker dan om de 6 uur en in geen geval vaker dan om de 4 uur plaats te vinden.
- Als de pijn langer dan 5 dagen aanhoudt of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt of verergert, of als andere symptomen ontstaan dan dient de patiënt de behandeling te staken en een arts te raadplegen.
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de dosis te worden verlaagd:

Glomerulusfiltratiesnelheid	Dosis
10 – 50 ml/min	500 mg om de 6 uur
10 ml/min	500 mg om de 8 uur
- In de volgende situaties dient de dagelijkse werkzame dosering, zonder 60 mg/kg/dag te overschrijden (zonder 3 g/dag te overschrijden), nader te worden overwogen:
 - Volwassenen en jongeren die minder dan 50 kg wegen
 - Hepatocellulaire insufficiëntie (licht tot matig)
 - Gilbert-syndroom (familiaire niet-hemolytische icterus)
 - Chronisch alcoholisme
 - Dehydratie
 - Chronische ondervoeding.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Langdurig of frequent gebruik wordt ontmoedigd. Patiënten dienen te worden geadviseerd niet gelijktijdig andere paracetamol bevattende producten te gebruiken. Inname van meerdere dagelijkse doses in één keer kan de lever ernstig beschadigen; in dergelijke gevallen treedt geen bewusteloosheid op. Er dient echter onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen. Langdurig gebruik zonder medisch toezicht kan schadelijk zijn. Bij jongeren die behandeld worden met 60 mg/kg/dag paracetamol is combinatie met een ander antipyreticum niet verantwoord, behalve in geval van onwerkzaamheid.

Voorzichtigheid wordt aangeraden bij toediening van paracetamol aan patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie, lichte tot matige leverinsufficiëntie (met inbegrip van het syndroom van Gilbert), ernstige leverinsufficiëntie (child-pugh-classificatie > 9), acute hepatitis, gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie aantasten, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, hemolytische anemie, alcoholmisbruik, dehydratie en chronische ondervoeding (zie rubriek 4.2).

De gevaren van overdosering zijn groter bij patiënten met niet-cirrotische alcoholische leverziekte. Bij chronisch alcoholisme is voorzichtigheid geboden. In dergelijke gevallen mag de dagelijkse dosering niet meer bedragen dan 2 gram. Tijdens behandeling met paracetamol mag geen alcohol worden gebruikt.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij astmatische patiënten die overgevoelig zijn voor aspirine aangezien bij minder dan 5% van de geteste patiënten bij paracetamol lichte reactieve bronchospasmen (kruisreactie) zijn gerapporteerd..

Kruidvat Paracetamol 500 mg granulaat bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Het fenylalanine in het granulaat kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sacht, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Bij hoge koorts, verschijnselen van secundaire infectie of persisterende symptomen dient de patiënt een arts te raadplegen.

Bij overdosering dient onmiddellijk medisch advies te worden ingewonnen, zelfs als de patiënt zich goed voelt, omdat er risico op irreversibele leverbeschadiging bestaat (zie rubriek 4.9).

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 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De absorptiesnelheid van paracetamol kan toenemen door metoclopramide en domperidon; de absorptie kan afnemen door colestyramine. Colestyramine mag niet binnen een uur worden gegeven als het maximale analgetische effect moet worden bereikt.

Het anticoagulerende effect van warfarine of andere cumarinen kan worden versterkt door langdurig regelmatig gebruik van paracetamol, met als gevolg een verhoogd bloedingsrisico; incidentele doses hebben geen significant effect.

Bij gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals rifampicine en sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine), 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. Er dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdig gebruik van enzyminducerende stoffen (zie rubriek 4.9).

Probenicid blokkeert de binding van paracetamol aan glucuronzuur, waardoor de klaring van paracetamol met ongeveer een factor 2 afneemt. Als probenicid gelijktijdig wordt gebruikt, dient de dosis paracetamol te worden verlaagd.

Salicylamide kan de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol verlengen.

Ethylalcohol versterkt de toxiciteit van paracetamol, mogelijk door inductie van de productie in de lever van paracetamol afgeleide hepatotoxische producten.

Isoniazide reduceert de klaring van paracetamol, met mogelijke versterking van de werking en/of toxiciteit van paracetamol door remming van het paracetamolmetabolisme in de lever.

Paracetamol kan de biologische beschikbaarheid van lamotrigine verminderen, met mogelijke afname van het effect van lamotrigine, als gevolg van mogelijke inductie van het lamotriginemetabolisme in de lever.

Interferentie met laboratoriumonderzoek

Paracetamol kan fosforwolframaamzuur- en urinezuurtests alsmede bloedsuikertests met glucose-oxidase-peroxidase verstoren.

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.

Borstvoeding:

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in klinisch significante hoeveelheden. Er zijn geen negatieve effecten op baby's gerapporteerd. Paracetamol kan door zogende vrouwen worden gebruikt mits de aanbevolen dosering niet wordt overschreden. Bij langdurig gebruik is voorzichtigheid geboden.

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

Ter aanduiding van de frequentie wordt de volgende conventie gebruikt: 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). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Symptomen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytenstoornissen, stamcelstoornissen	Zelden
	Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytische anemie	Zeer zelden
	Anemie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Allergieën (m.u.v. angio-oedeem)	Zelden
	Larynxoedeem, anafylactische shock	Niet bekend
Psychische stoornissen	Depressie NAO, verwardheid, hallucinaties	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor NAO, hoofdpijn NAO	Zelden
Oogaandoeningen	Abnormale visus	Zelden
Hartaandoeningen	Oedeem	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Bloeding NAO, buikpijn NAO, diarree NAO, misselijkheid, braken	Zelden
	Gastro-intestinale effecten	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie, leverfalen, levernecrose, icterus	Zelden
	Hepatotoxiciteit	Zeer zelden
	Leververandering en hepatitis	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, huiduitslag, zweten, purpura, angio-oedeem, urticaria	Zelden
	Ernstige huidreacties	Zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndroom (SJS), erythema multiforme, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Duizeligheid (m.u.v. vertigo), malaise, pyrexie, sedatie, geneesmiddelinteractie NAO	Zelden
	Overgevoelighedsreactie (waardoor de behandeling moet worden gestaakt)	Zeer zelden
	Vertigo	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosis en vergiftiging	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie Metabole acidose met verhoogde anion gap	Zeer zelden Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Steriele pyurie (troebele urine), renale bijwerkingen	Zeer zelden
	Nierverandering (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anurie)	Niet bekend

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is risico van vergiftiging, vooral bij ouderen, jonge kinderen, patiënten met leverziekte, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding. In deze gevallen kan een overdosis fataal zijn.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die 10g of meer paracetamol hebben ingenomen. Inname van 5g of meer paracetamol kan tot leverbeschadiging leiden als bij de patiënt sprake is van risicofactoren (zie hieronder).

Risicofactoren:

Als de patiënt

- a) langdurig wordt behandeld met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren of
- b) regelmatig meer ethanol consumeert dan de aanbevolen hoeveelheden of
- c) waarschijnlijk glutathiondepletie heeft, bijvoorbeeld door eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, verhongering, cachexie.

Symptomen

Symptomen van paracetamoloverdosering zijn in de eerste 24 uur bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en buikpijn. Leverbeschadiging kan 12 tot 48 uur na inname duidelijk worden. Er kunnen afwijkingen van het glucosemetabolisme en metabole acidose ontstaan. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen verergeren tot encefalopathie, bloeding, hypoglykemie, hersenoedeem en overlijden. Acut nierfalen met acute tubulusnecrose, sterk gesuggereerd door pijn in de lendenen, hematurie en proteïnurie, kan ontstaan, ook bij afwezigheid van ernstige leverbeschadiging. Hartritestoornissen en pancreatitis zijn gerapporteerd.

Behandeling

Acuut ingrijpen is essentieel bij de behandeling van paracetamoloverdosering. Ondanks het ontbreken van significante vroege symptomen dient de patiënt met spoed naar het ziekenhuis te worden verwezen voor onmiddellijke medische hulp. De symptomen kunnen beperkt zijn tot misselijkheid of braken en zijn mogelijk geen weerspiegeling van de ernst van de overdosis of het risico van orgaanbeschadiging. Behandeling dient te geschieden overeenkomstig lokale overdosisbehandelrichtlijnen.

Behandeling met actieve kool dient te worden overwogen als nog geen uur verstreken is sinds de overdosis werd ingenomen. Vier uur of langer na inname dient de concentratie van

paracetamol in plasma te worden bepaald (eerder gemeten concentraties zijn niet betrouwbaar). Behandeling met N-acetylcysteïne kan worden toegepast tot 24 uur na inname van paracetamol, maar het maximale beschermende effect wordt tot 8 uur na inname behaald. De werkzaamheid van het antidotum neemt daarna scherp af. Zo nodig dient de patiënt intraveneus N-acetylcysteïne te krijgen, in overeenstemming met het vastgestelde toedieningschema. Als braken geen probleem is, kan oraal methionine in afgelegen gebieden buiten het ziekenhuis een geschikt alternatief zijn. Behandeling van patiënten die zich langer dan 24 uur na inname presenteren met een ernstige leverfunctiestoornis dient te worden besproken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum of een leverspecialist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica, aniliden. ATC-code: N02BE01

Paracetamol heeft zowel analgetische als antipyretische effecten, doch heeft geen anti-inflammatoir effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en vrijwel geheel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na 30 minuten tot 2 uur bereikt.

Distributie

Het distributievolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg lichaamsgewicht. Bij therapeutische doses is eiwitbinding verwaarloosbaar.

Biotransformatie

Bij volwassenen wordt paracetamol in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (~60%), sulfaat (~35%) en cysteïne (~3%).

Eliminatie

Paracetamol wordt uitgescheiden in urine, voornamelijk als het glucuronide- en het sulfaatconjugaat, en voor ongeveer 2 – 3% in onveranderde vorm. De eliminatiehalfwaardetijd schommelt tussen 1 en 4 uur.

Fysiopathologische variaties

Nierinsufficiëntie: bij ernstige nierinsufficiënte (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en de paracetamolmetabolieten vertraagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek van de acute, subchronische en chronische toxiciteit van paracetamol zijn bij de rat en de muis gastro-intestinale laesies, veranderingen in aantallen bloedcellen, degeneratie van het lever- en het nierparenchym en necrose waargenomen. Deze

veranderingen worden enerzijds toegeschreven aan het werkingsmechanisme en anderzijds aan het metabolisme van paracetamol. De metabolieten die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor de toxische effecten en de overeenkomstige organische veranderingen zijn eveneens bij de mens aangetroffen. Daarnaast zijn bij langdurig gebruik (te weten 1 jaar) in het bereik van maximale therapeutische doses zeer zeldzame gevallen beschreven van reversibele chronische agressieve hepatitis. Bij subtoxische doses kunnen na een innameperiode van 3 weken symptomen van intoxicatie ontstaan. Paracetamol mag derhalve niet gedurende langere tijd of in hoge doses worden toegediend.

In uitgebreid onderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden voor relevante genotoxische risico's van paracetamol in het therapeutische, dat wil zeggen niet-toxische, doseringsbereik.

Langdurig onderzoek bij ratten en muizen leverde geen aanwijzingen op voor relevante carcinogene effecten bij niet-hepatotoxische doseringen paracetamol.

Paracetamol passeert de placentabarière. Dieronderzoek en klinische ervaring hebben tot op heden geen aanwijzingen opgeleverd voor teratogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Basisch gebutyleerd methacrylaatcopolymeer
Colloïdaal gehydrateerd silica (E 551)
Stearinezuur
Natriumlaurilsulfaat
Xylitol (E 967)
Sacharinenatrium (E 954)
Aspartaam (E 951)
Grapefruitsmaak (bevat aardappelmaltodextrine, acaciagom (E 414), buthylhydroxyanisol (E 320))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat 5, 10 of 20 zakjes (PETP/Alu/PE) Kruidvat Paracetamol 500 mg granulaat. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Vemedica Manufacturing B.V.
Verrijn Stuartweg 60
1112 AX Diemen

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

RVG 110487

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 2011.
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 29 september 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 23 januari 2025