

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Witte Kruis 500 mg /50 mg Poeder voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 500 mg paracetamol en 50 mg cafeïne .

Hulpstof met een algemeen bekend effect:

Elk zakje bevat 150 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Witte Kruis 500 mg /50 mg is aangewezen voor de symptomatische behandeling van koorts en pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Deze presentatie is bestemd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te worden gehouden en mag niet langer worden aangehouden dan de symptomen.

Dosis

Kinderen en adolescenten vanaf 12 jaar (lichaamsgewicht < 50 kg)

De gebruikelijke dosis is 15 mg / kg per keer, tot maximaal 4 maal per dag.

Het toedieningsinterval dient tenminste 4 uur te bedragen. De maximale doses zijn 15 mg /kg per inname en 60 mg / kg / dag.

Adolescenten en volwassenen (lichaamsgewicht > 50 kg)

De gebruikelijke dosis is 500 mg à 1 g per keer, zo nodig respectievelijk elke 4 of 6 uur te herhalen, tot 3 g per dag. In geval van meer intense pijn of koorts, kan de dagdosis worden verhoogd tot 4 g per dag.

Het toedieningsinterval dient ten minste 4 uur te bedragen. De maximale doses zijn 1 g per keer en 4 g per dag.

Voor volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is de maximale dagdosis 60 mg / kg / dag

Verminderde leverfunctie, chronisch alcoholgebruik

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie, moet de dosis worden verminderd of het doseringsinterval verlengd.

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 2 g in de volgende situaties:

- Leverinsufficiëntie
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)

- Chronisch alcoholgebruik

Nierinsufficiëntie

In geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis verminderd worden:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10 – 50 mL/min	500 mg elke 6 uur
< 10 mL/min	500 mg elke 8 uur

Ouderen

Op basis van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig. Men moet echter rekening houden met het feit dat nier- en / of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen.

Gebruiksaanwijzing

Witte Kruis 500 mg /50 mg Poeder voor oraal gebruik: giet het poeder in een half glas water, mengen en onmiddellijk opdrinken.

4.3 Contra-indicaties

- als u een overgevoeligheid voor paracetamol, cafeïne of fenacetine hebt,
- als u een overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het geneesmiddel hebt,

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.
- De maximale dosis mag in geen geval overschreden worden. Om het risico van een overdosis te vermijden, mogen geen andere paracetamol-bevattende producten gelijktijdig ingenomen worden.
- Het in eenmaal innemen van meerdere dagdoses kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet altijd op. Toch dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen, omwille van het risico van irreversibele leverschade (zie rubriek 4.9).
- Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren, die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik en zeer magere volwassenen (<50 kg). De dosering dient in deze gevallen aangepast te worden (zie rubriek 4.2).
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, dehydratie en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn eveneens risicofactoren voor het optreden van hepatotoxiciteit en kunnen de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden.
- Bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met 60 mg / kg paracetamol per dag, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd, behalve in het geval van ineffectiviteit.
- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie en haemolytische anemie.
- Bij hoge koorts, of tekenen van secundaire infectie of voortduren van de klachten, dient een arts geraadpleegd te worden.
- De aanwezigheid van cafeïne kan misbruik of langdurig gebruik bevorderen.
- Een bijzondere voorzichtigheid en een naleving van de aanbevolen dosis zijn noodzakelijk bij epileptische kinderen die behandeld worden met barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of lamotrigine.
- Patiënten met een zeldzaam erfelijk probleem zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactase-insufficiëntie of malabsorptie van glucose-galactose mogen dit geneesmiddel niet nemen.
- Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale

dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoproline, wordt aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Sommige metabolieten van paracetamol zijn hepatotoxisch, en daarom kan gelijktijdige toediening met krachtige enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) leiden tot hepatotoxische reacties, vooral bij gebruik van hoge doses paracetamol.

- Colestyramine en actieve kool: Colestyramine en actieve kool kunnen de absorptie van paracetamol verminderen. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine of actieve kool noodzakelijk is, dan moet paracetamol minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine of actieve kool worden ingenomen.
- Enzyminductoren en alcohol: Het risico van hepatotoxiciteit is mogelijk verhoogd bij gebruik van enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine en alcohol. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).
- Probenicid: probenicid kan de klaring van paracetamol quasi halveren, door remming van de conjugatie met glucuronzuur. Een verlaging van de dosis paracetamol dient te worden overwogen bij gelijktijdige behandeling met probenicid.
- Zidovudine: gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Het chronisch / veelvuldig gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld, dient te worden vermeden. Indien chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, dienen witte bloedcellen en leverfunctie te worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten.
- Vitamine K-antagonisten: Versterking van het effect van vitamine K-antagonisten kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol. In dit geval is een regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.
- Lamotrigine: afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, als gevolg van mogelijke inductie van het metabolisme in de lever.
- Metoclopramide en domperidon: versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.
- Interactie met diagnostische testen: De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed door de fosforwolframzuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidase-methode.
- Hormonale anticonceptiva / oestrogenen: vermindering van de paracetamol plasmaspiegel met mogelijk verminderde effectiviteit, als gevolg van inductie van het metabolisme.
- Chlooramfenicol: mogelijke versterking van de toxiciteit van chlooramfenicol, door remming van levermetabolisme.
- NSAI: Over het algemeen mag paracetamol niet met NSAI worden gecombineerd wegens het hoger risico op renale bijwerkingen.
- Diflunisal: Gelijktijdige toediening van diflunisal verhoogt de plasmaconcentratie van paracetamol. Voorzichtigheid is geboden wegens het risico op levertoxiciteit.
- Flucloxacilline: Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Caffeïne verhoogt de tachycardiserende werking van sympathomimetica en thyroxine.
- Caffeïne vermindert de excretie van theofylline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Paracetamol:

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 wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Witte kruis 500 mg/50 mg worden geen effecten verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen. Witte kruis 500 mg/50 mg kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Is niet beïnvloed door de inname van Witte Kruis 500 mg /50 mg.

4.8 Bijwerkingen

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($< 1/10000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Frequentie niet gekend
Hartaandoeningen	Tachycardie, hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Thrombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	Anemie
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische reacties	Allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	Anafylactische shock
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, insomnia		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn, diarree, nausea, braken, constipatie, maagirritatie		
Lever- en galaandoeningen	Gestoorde leverfunctie, leverfalen, levernecrose, icterus	Hepatotoxiciteit (De biologische tekens van levertoxiciteit kunnen gepotentieerd worden door alcohol en door levermicrosomale inducers).	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, rash, zweten, angio-	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties	

	oedeem (Quincke-oedeem), urticaria, erythema	werden gemeld. Syndromen van Lyell en Stevens-Johnson	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Steriele pyurie (troebele urine), nierinsufficiëntie	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Duizeligheid, malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Overdosis en intoxicatie		

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 nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Intoxicatie te wijten aan paracetamol

Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, jonge kinderen, lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminducerende middelen en bij zeer magere volwassenen (< 50 kg).

Patiënten die langdurig behandeld worden met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidone, rifampicine, Sint-janskruid, of andere geneesmiddelen die levenzymes induceren, hebben ook een verhoogd risico op een overdosis.

De levertoxiciteit treedt dikwijls pas 24 tot 48 uur na de inname op. Overdosering kan fataal zijn. In geval van overdosering moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd, zelfs als er geen symptomen zijn.

De levertoxiciteit van paracetamol bij overdosering wordt verklaard door de vorming van grotere hoeveelheden reactieve metabooliet, die niet kan worden gedetoxiceerd en aldus necrose veroorzaakt.

Symptomen:

Misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, buikpijn treedt gewoonlijk op binnen de eerste 24 uur.

Een sterke overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen en 150 mg/kg bij kinderen) veroorzaakt ernstige levertoxiciteit, met hepatische cytolyse, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Tegelijkertijd zijn verhoogde spiegels van

hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaatdehydrogenase en bilirubine vastgesteld, in combinatie met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na toediening).

De drempel voor levertoxiciteit kan verlaagd zijn bij aanwezigheid van hoger genoemde risicofactoren. Leveraantasting komt over het algemeen tot uiting rond de 2de of de 4de dag; na de 4de dag is er sprake van acute leverinsufficiëntie (icterus, encefalopathie, enz.).

Intoxicatie te wijten aan cafeïne

De intoxicatieverschijnselen door cafeïne worden gemaskeerd door deze die op misbruik van paracetamol wijzen. Toch kan een massieve hoeveelheid cafeïne een stimulerend effect op het centraal zenuwstelsel veroorzaken, vooral bij kinderen.

Spoedprocedure

- onmiddellijke hospitalisatie
- bloedafname, om de initiële paracetamol plasmaconcentratie te bepalen
- toedienen van het antidotum N-acetylcysteïne, intraveneus of oraal, indien mogelijk binnen de 8 uren na inname
- toedienen van actieve kool, indien binnen het uur na de inname
- symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipyretisch-analgetisch geneesmiddel,
ATC-code: N02BE51

Witte Kruis 500 mg/50 mg combineert de analgetische en antipyretische werking van paracetamol met de aanvullende analgetische werking van cafeïne.

- Paracetamol heeft antipyretische en analgetische eigenschappen ten opzichte van matig ernstige pijn.
- Het heeft geen werking op pijn van het spasmodische type en veroorzaakt geen sedatief noch een psychodysleptisch effect.
- Cafeïne is een analgetisch adjuvans : men vermoedt een zekere versterking van het analgetisch effect van paracetamol. Cafeïne heeft ook een stimulerend effect op het centraal zenuwstelsel (CZS).
- De analgetische werking van paracetamol zou toe te schrijven zijn aan een centrale inhibitie van de synthese van de prostaglandinen of andere pijnmediatoren.
- De antipyretische werking van paracetamol kan worden verklaard door een inhibitie van de prostaglandinesynthese in het warmteregulatiecentrum in de hypothalamus, met een perifere vasodilatatie en warmteverlies via de huid tot gevolg.
- Recente studies lijken erop te wijzen dat cafeïne zijn stimulerende effecten op het CZS hoofdzakelijk zou uitoefenen door antagonisme van de adenosine-receptoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- De absorptie van paracetamol uit het maag-darmkanaal verloopt snel en is nagenoeg volledig. De plasmahalfwaardetijd van paracetamol schommelt tussen 1 en 4 uur; deze varieert niet in geval van nierinsufficiëntie, maar kan worden verlaagd bij kinderen of verhoogd in geval van overdosering, leveraantasting en bij bejaarden.
De binding van paracetamol aan plasma-eiwitten is zwak, maar kan matige waarden bereiken in hoge of toxische doses.
Ongeveer 90 tot 95 % van de ingenomen dosis wordt in de lever gemetaboliseerd onder de invloed van twee metabole wegen.
De belangrijkste weg bestaat in een rechtstreekse conjugatie aan een sulfaat of glucuronzuur, met vorming van sulfo- en glucuro-geconjugeerde derivaten. Anderzijds wordt een kleine fractie van het paracetamol met behulp van cytochroom P-450 omgezet in een zeer reactieve metaboliet. In therapeutische doses kan laatstgenoemde snel worden gedetoxiceerd door conjugatie met glutathion.

De geconjugeerde derivaten worden vervolgens in de urine uitgescheiden. 3 % van de dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

- Cafeïne wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Het wordt in alle compartimenten van het lichaam verspreid en bereikt snel het centraal zenuwstelsel. Het wordt nagenoeg volledig gemetaboliseerd in de lever en wordt vervolgens hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden in de vorm van 1- methylurinezuur en 1-methylxanthine. Ongeveer 1 % van de toegediende dosis komt in ongewijzigde vorm terecht in de urine. De plasmahalfwaardetijd van cafeïne bedraagt 3 tot 7 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Paracetamol:

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.

Cafeïne:

Gegevens niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidone - lactose monohydraat – Natrium saccharine - Natrium stearylfumaraat - Colloïdaal watervrij silicium voor één zakje.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 15 en 20 zakjes.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel

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

BE003157

9. DATUM VAN EERSTE VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Eerste vergunning: 13/05/1961

Hernieuwing: 19/09/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2024.

Datum van de goedkeuring: 02/2024.