

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PARASINEG 500 mg/30 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 500 mg paracetamol en 30 mg pseudo-efedrinehydrochloride

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Een wit tot gebroken wit glad tablet van ongeveer 18 mm in de vorm van een capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PARASINEG 500 mg/30 mg tabletten is geïndiceerd voor de kortdurende symptomatische behandeling van een nasale en paranasale congestie die gepaard gaat met symptomen van verkoudheid en griep, zoals lichte pijn, hoofdpijn en/of koorts. PARASINEG 500 mg/30 mg tabletten is geïndiceerd voor gebruik volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 15 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn en beperkt tot de periode waarin de symptomen aanwezig zijn.

Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 15 jaar en ouder:

Lichaamsgewicht > 50kg

Een tot twee tabletten, om de vier tot zes uur, tweemaal tot driemaal daags. Maximale eenheidsdosis: 2 tabletten (d.w.z. 60 mg pseudo-efedrinehydrochloride, 1 g paracetamol). Maximale dagelijkse dosering: 6 tabletten (d.w.z. 180 mg pseudo-efedrinehydrochloride, 3 g paracetamol).

Deze presentatie is geschikt voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder die ten minste 33 kg wegen

Lichaamsgewicht < 50kg

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

Pediatrische patiënten

PARASINEG 500 mg/30 mg tabletten mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 15 jaar.

Ouderen:

Op basis van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig. Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen.

Leverfunctiestoornis en chronisch alcoholgebruik:

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis of het Gilbertsyndroom moet de dosis worden verlaagd of het doseringsinterval verlengd.

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

- Leverinsufficiëntie (Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)
- Chronisch alcoholgebruik
- Uitdroging
- Chronische ondervoeding

Nierinsufficiëntie:

Wees voorzichtig met het gebruik van PARASINEG 500 mg/30 mg tabletten bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis, vooral wanneer dit gepaard gaat met een cardiovasculaire aandoening. In geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis van paracetamol worden verminderd.

Glomerulusfiltratiesnelheid	Dosis paracetamol
10-50 ml/min	500 mg elke 6 uur
< 10ml/min	500 mg elke 8 uur

Als de symptomen langer dan 3 dagen aanhouden of verergeren moeten patiënten medische hulp inroepen.

Wijze van toediening

Orale inname

De maximale dagelijkse dosering van paracetamol mag in de onderstaande gevallen niet hoger zijn dan 2g, tenzij dit door een arts is voorgeschreven:

- Leverfunctiestoornis
- Chronische alcoholafhankelijkheid

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Coronaire hartziekte, hypertensie en cardiovasculaire ziekte
- Patiënten die andere sympathicomimetica gebruiken zoals decongestiva, eetlustremmers en amfetamine-achtige psychostimulantia (zie rubriek 4.5)
- Patiënten die in de afgelopen twee weken een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) hebben gebruikt. Patiënten die tricyclische antidepressiva gebruiken (zie rubriek 4.5). Het gelijktijdig gebruik van pseudo-efedrine en dit type product kan in sommige gevallen de bloeddruk verhogen.
- Hyperthyreoïdie
- Geslotenkamerhoekglaucoom

- Urineretentie
- Feochromocytoom
- Patiënten die bètablokkers gebruiken (zie rubriek 4.5).
- Het geneesmiddel mag niet gelijktijdig met furazolidon worden gebruikt.
- Ernstige hypertensie of slecht gereguleerde hypertensie.
- Ernstige acute of chronische nieraandoening/nierfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn
- Wees voorzichtig met het gebruik van paracetamol bij aanwezigheid van volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, bij nierinsufficiëntie (met name wanneer dit gepaard gaat met een cardiovasculaire ziekte), ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9), en chronisch alcoholmisbruik., chronische ondervoeding en gewicht <50kg. De dosering moet in deze gevallen worden aangepast (zie rubriek 4.2).
- Bevat paracetamol. De maximale dosis mag in geen geval worden overschreden. Patiënten mogen geen andere producten gebruiken die paracetamol bevatten omdat er een kans op leverschade is in geval van een overdosis.
Door incorrect gebruik van analgetica, d.w.z. langdurig en in hoge doses, kan hoofdpijn optreden. Dit mag niet worden behandeld met nog hogere doses analgetica.
- Bij kinderen en adolescenten die worden behandeld met 60 mg/kg paracetamol per dag, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd, behalve in het geval van ineffectiviteit.
- Het in eenmaal innemen van verschillende dagdoses kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet altijd op. Toch moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen omwille van het risico van onomkeerbare leverschade.
- In het algemeen kan het habitueel gebruik van analgetica, met name een combinatie van meerdere analgetische middelen leiden tot permanente nierschade met een kans op nierfalen.
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, dehydratie en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn ook risicofactoren voor het optreden van hepatotoxiciteit en kunnen de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet worden overschreden.
- 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.
- 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, moet een arts worden geraadpleegd.

- Het abrupt staken van langdurig incorrect gebruik van hooggedoseerde analgetica kan hoofdpijn, moeheid, spierpijn, nervositeit en autonome symptomen tot gevolg hebben. Dergelijk onttrekkingsymptomen lossen binnen een paar dagen op. Tot die tijd moet verdere inname van analgetica worden vermeden en mag het gebruik niet zonder medische advies opnieuw worden gestart.
- Patiënten mogen niet gelijktijdig andere sympathicomimeticabevattende producten, zoals decongestiva voor neus of ogen, gebruiken.
- Het gebruik van alcoholische dranken moet tijdens het gebruik van dit geneesmiddel worden vermeden. Wees voorzichtig met het gebruik van paracetamol aan patiënten met een alcoholafhankelijkheid (zie rubriek 4.5). De risico's van een overdosis zijn groter bij niet-cirrotische leveraandoeningen.

Wees voorzichtig met het gebruik van dit geneesmiddel, net als met andere sympathicomimetica, bij patiënten met:

- diabetes,
- prostaathyperplasie, aangezien deze patiënten gevoelig zijn voor urineretentie en dysurie,
- oclusieve vasculaire aandoening (bijv. raynaudfenomeen),
- psychose,
- chronisch hoesten, astma of emfyseem.

Ernstige huidreacties

Het gebruik van producten die pseudoefedrine bevatten, kan leiden tot ernstige huidreacties, zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Deze acute uitbraak van pustulose kan optreden binnen de eerste 2 dagen van de behandeling, gepaard gaande met koorts en een veelvoud aan kleine, vooral niet-folliculaire pustels die voorkomen met een uitgebreid oedemateus erytheem, en met name voorkomen in huidplooiën, op de torso, en op de bovenste ledematen. Patiënten dienen nauwkeurig te worden opgevolgd. Indien tekenen en symptomen worden waargenomen, waaronder pyrexie, erytheem, of vele kleine pustels, dient de toediening van PARASINEG 500mg/30mg tabletten te worden stopgezet en dienen zo nodig toepasselijke maatregelen getroffen te worden.

Oudere patiënten kunnen vooral vatbaar zijn voor de effecten van pseudo-efedrine op het centraal zenuwstelsel.

Dit geneesmiddel wordt aanbevolen wanneer er sprake is van de symptomen (pijn en/of koorts, congestie). Het mag maar een paar dagen worden gebruikt. Als de symptomen langer dan 3 dagen aanhouden of verergeren moeten patiënten medische hulp inroepen.

Wanneer de patiënt een chirurgische ingreep moet ondergaan is het raadzaam om de behandeling een paar dagen van tevoren te stoppen. De kans op een hypertensieve crisis is namelijk hoger als gehalogeneerde anesthetica worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Pediatrie patiënten

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten in de leeftijd tot 15 jaar.

Waarschuwing met betrekking tot misbruik als doping

Pseudo-efedrine kan in bepaalde antidopingtests positieve resultaten geven.

Ischemische colitis

Er zijn enkele gevallen van ischemische colitis gemeld bij het gebruik van pseudo-efedrine. Het gebruik van pseudo-efedrine dient te worden gestaakt en er dient medisch advies te

worden ingewonnen indien plotselinge abdominale pijn, rectale bloeding of andere symptomen van ischemische colitis zich voordoen.

Ischemische opticusneuropathie

Gevalen van ischemische opticusneuropathie zijn gemeld met pseudo-efedrine. De behandeling met pseudo-efedrine dient te worden gestaakt als er sprake is van een plotseling verlies van het gezichtsvermogen of verminderd scherpzien, zoals scotoom.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS)

Gevalen van PRES en RCVS zijn gemeld bij gebruik van producten die pseudo-efedrine bevatten (zie rubriek 4.8). Het risico is verhoogd bij patiënten met ernstige of slecht gereguleerde hypertensie, of met ernstige acute of chronische nieraandoening/nierfalen (zie rubriek 4.3).

De behandeling met pseudo-efedrine moet worden stopgezet en er moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen als de volgende symptomen optreden: plotselinge ernstige hoofdpijn of donderslaghoofdpijn, misselijkheid, braken, verwardheid, insulten en/of visuele stoornissen. De meeste gerapporteerde gevallen van PRES en RCVS verdwenen na stopzetting en passende behandeling.

Risico van misbruik

Pseudo-efedrine brengt het risico van misbruik met zich mee. Hogere doses kunnen uiteindelijk toxiciteit veroorzaken. Continu gebruik kan leiden tot tolerantie, wat resulteert in een verhoogd risico van overdosering. De aanbevolen maximale dosering en behandelingsduur mogen niet worden overschreden (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Paracetamol

De tuberculosebehandelingen rifampicine en isoniazide kunnen de hepatotoxiciteit van paracetamol verhogen.

- **Lamotrigine** : het is mogelijk dat het metabolisme van paracetamol wordt geïnduceerd in de lever waardoor dit geneesmiddel de biologische beschikbaarheid van lamotrigine verlaagt en de kans bestaat dat lamotrigine minder effect heeft.
- **Colestyramine** : Colestyramine kan de absorptie van paracetamol verminderen. Als gelijktijdige toediening van PARASINEG en colestyramine noodzakelijk is, dan moet PARASINEG minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine worden ingenomen
- **Enzyminductoren en alcohol** : het risico van hepatotoxiciteit is mogelijk verhoogd bij gebruik van enzyminductoren zoals anti-epileptica (barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidone), isoniazide, rifampicine en alcohol. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet worden overschreden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).
Bij patiënten die barbituraten, tricyclische antidepressiva en alcohol hebben gebruikt, kan het vermogen om grote doses paracetamol te metaboliseren verminderd zijn,

waardoor de plasmahalfwaardetijd van paracetamol verlengd wordt. Alcohol kan de hepatotoxiciteit van paracetamol verhogen en dat kan hebben bijgedragen aan de melding van acute pancreatitis bij een patiënt die een overdosis van paracetamol had genomen (zie rubriek 4.4).

- **Metoclopramide en domperidon** : versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.
- **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, moet worden vermeden. Wanneer chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, moeten de hoeveelheid witte bloedcellen en de leverfunctie worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten.
- **Probenicide** : Probenecide, een behandeling tegen jicht, kan de klaring van paracetamol quasi halveren door remming van de conjugatie met glucuronzuur. Een verlaging van de dosis paracetamol moet worden overwogen bij gelijktijdige behandeling met probenicide.
- **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. Langdurig en veelvuldig gebruik van paracetamol kan het antistollend effect van warfarine en andere cumarinederivaten versterken. Dit geeft een verhoogde kans op bloedingen. Incidenteel gebruik van paracetamol heeft geen significante effecten.
- **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).
- **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 het levermetabolisme. Topisch chlooramfenicol kan wel gelijktijdig worden gebruikt wanneer dit wordt gebruikt als behandeling van een ooginfectie.

Salicylaten/acetylsalicylzuur kunnen de halfwaardetijd van paracetamol verlengen.

Er zijn farmacologische interacties van paracetamol met een aantal geneesmiddelen gemeld. Deze interacties hebben weinig klinisch significantie bij acuut gebruik volgens het doseringsschema.

Pseudo-efedrine

Het gelijktijdig gebruik van pseudo-efedrine met tricyclische antidepressiva, sympathicomimetica (zoals decongestiva, eetlustremmers en amfetamine-achtige psychostimulantia) of met monoamineoxidaseremmers, wat het katabolisme van sympathicomimetische amines verstoort, kan in sommige gevallen een verhoging van de bloeddruk veroorzaken (zie rubriek 4.3). Het gebruik is gecontra-indiceerd bij patiënten die MAO-remmers gebruiken of in de afgelopen twee weken hebben gebruikt (zie rubriek 4.3).

Bij het gelijktijdig gebruik van pseudo-efedrine met andere sympathicomimetica bestaat een grotere kans op cardiovasculaire bijwerkingen.

Pseudo-efedrine kan de werkzaamheid van alfa- en bètablokkers (zie rubriek 4.3) en andere hypertensiva (bijv. bretylium, betanidine, debrisoquine, guanethidine, reserpine, methyldopa) verminderen (zie rubriek 4.4). Er bestaat een grotere kans op hypertensie en andere cardiovasculaire bijwerkingen.

Er is bij pseudo-efedrine kans op interactie met gehalogeneerde anesthetica zoals cyclopropan, halothaan, enfluraan en isofluraan (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van pseudo-efedrine met digoxine en cardiale glycosiden kan de kans op onregelmatige hartslag of hartaanval vergroten.

Ergotalkaloïden (ergotamine en methylsergide): er bestaan een grotere kans op ergotisme.

Het gelijktijdig gebruik met linezolid kan de kans hypertensie vergroten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde klinische onderzoeken naar de combinatie van paracetamol en pseudo-efedrine bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van paracetamol en pseudo-efedrine te vermijden tijdens de zwangerschap.

Pseudo-efedrine

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pseudo-efedrine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van pseudo-efedrine vermindert de maternale uteriene circulatie en daarom verdient het de voorkeur om uit voorzorg het gebruik van pseudo-efedrine tijdens de zwangerschap te vermijden.

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 neuro-ontwikkeling bij kinderen die in utero aan paracetamol blootgesteld werden, tonen geen overtuigende resultaten. 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

PARASINEG mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met PARASINEG moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Pseudo-efedrine

Pseudo-efedrine is uitgescheiden in de moedermelk. Niet bekend is welk effect pseudo-efedrine op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Schattingen zijn dat 0,5 tot 0,7% van een enkele dosis van 60 mg pseudo-efedrine die een moeder heeft genomen in 24 uur in de moedermelk zal worden uitgescheiden.

Paracetamol

Paracetamol en metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. De hoeveelheid is echter niet klinisch significant. Een farmacokinetisch onderzoek naar het gebruik van paracetamol bij 12 moeders liet zien dat minder dan 1% van een orale dosis van 650 mg paracetamol in de moedermelk wordt uitgescheiden. In andere onderzoeken zijn gelijkaardige bevindingen gemeld. Daarom lijkt een therapeutische dosis paracetamol die door de moeder wordt ingenomen geen risico voor pasgeborenen/zuigelingen.

Vruchtbaarheid

Niet bekend is welk effect PARASINEG 500mg/30mg tabletten heeft op de vruchtbaarheid.

Pseudo-efedrine

Er is geen onderzoek bij dieren uitgevoerd naar het vermogen van pseudo-efedrine de vruchtbaarheid aan te tasten.

Paracetamol

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Indien patiënten duizeligheid ervaren tijdens het gebruik moeten zij het advies krijgen niet te rijden of geen machines te bedienen. Paracetamol heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Paracetamol

Historische gegevens uit klinisch onderzoek zijn zeldzaam. Er is beperkt onderzoek naar blootstelling bij de mens uitgevoerd. In onderstaande tabel staan de voorvallen die tijdens uitgebreide postmarketingervaring met therapeutische/gelabelde dosis zijn gemeld en die kunnen worden toegeschreven aan het gebruik van dit geneesmiddel gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse. Aangezien er een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar is uit klinisch onderzoek is de frequentie van deze bijwerkingen niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld), maar postmarketingervaring wijst erop dat bijwerkingen van paracetamol zelden voorkomen ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en dat ernstige reacties zeer zelden voorkomen ($< 1/10.000$).

Paracetamol wordt al sinds langer tijd gebruikt en wanneer het volgens de aanbevolen dosering wordt gebruikt, zijn de bijwerkingen licht van aard en komen niet vaak voor en meldingen van bijwerkingen zijn zeldzaam.

Bij één patiënt die een dagelijkse therapeutische dosering van paracetamol gedurende een jaar heeft gebruikt is chronische levernecrose gemeld. Verder zijn er meldingen gedaan van leverschade bij het dagelijks gebruik van overmatige hoeveelheden gedurende kortere

perioden. Bij een beoordeling van een groep patiënten met chronische actieve hepatitis konden geen verschillen in afwijkende leverfuncties worden aangetoond bij de patiënten die langdurig paracetamol gebruikten. Daarnaast was de controle over hun ziekte niet verbeterd na het stoppen met het gebruik van paracetamol.

Na therapeutische doseringen van paracetamol is soms sprake van nefrotoxische effecten. Bij langdurig gebruik is papilnecrose gemeld.

Pseudo-efedrine

Er komen zelden ernstige bijwerkingen voor die met het gebruik van pseudo-efedrine in verband kunnen worden gebracht.

Urineretentie is soms gemeld bij mannen die pseudo-efedrine gebruiken; prostaatvergroting kan hierbij een belangrijke predisponerende factor geweest zijn.

Pseudo-efedrine			
Systeem/orgaanklasse	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	
Zenuwstelselaandoeningen	Hallucinaties	Slaapstoornis door stimulatie van centraal zenuwstelsel, Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.4), Reversibele cerebrale vasoconstrictiesyndroom (RCVS) (zie rubriek 4.4)	
Oogaandoeningen		Ischemische opticusneuropathie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag (met of zonder jeuk) - pruritus, erytheem, urticaria, allergische dermatitis Ernstige huidreacties, waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, met name bij patiënten	

		met prostaathyperplasie	
Hartaandoeningen		Cardiale effecten (bijv. tachycardie)	
Bloedvataandoeningen		Verhoging van de bloeddruk, echter niet bij hypertensie die onder controle is	

Paracetamol			
Systeem/orgaanklasse	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie purpura, hemolytische anemie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie	anemie
Lever- en galaandoeningen	Chronische levernecrose, leverschade Papilnecrose, Gestoorde leverfunctie, Leverfalen, Icterus	Hepatotoxiciteit	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, rash, zweten, angio-oedeem, urticaria	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld.	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Overdosis en intoxicatie		
Immuunsysteem- aandoeningen	Allergische reacties, Stevens-Johnson- syndroom,	Allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	Anafylactische shock

	bronchospasme*		
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree, nausea, braken, constipatie, ischemische colitis		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Steriele pyurie (troebele urine)	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Duizeligheid, malaise		

*Bronchospasme is voorgekomen bij het gebruik van paracetamol, maar de kans hierop is groter bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor aspirine of andere NSAID's.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Pseudo-efedrine

Net als bij andere sympathicomimetica zijn de klachten en verschijnselen een overdosis van pseudo-efedrine onder andere, prikkelbaarheid, onrust, tremor, convulsies, hartkloppingen, hypertensie en mictiestoornissen.

Er moeten passende maatregelen worden genomen om de ademhaling te controleren en ondersteunen en om convulsies onder controle te houden. Maaglavage moet worden gedaan, indien geïndiceerd. Mogelijk moet de blaas worden gekatheteriseerd. De eliminatie van pseudo-efedrine kan worden versneld door zuurdiurese of dialyse indien dat gewenst is.

Paracetamol

Er bestaat een kans op vergiftiging met paracetamol, met name bij ouderen, jonge kinderen, patiënten met een leveraandoening, bij chronische alcoholafhankelijkheid en bij patiënten met chronische ondervoeding. Overdosering kan bij deze patiënten fataal zijn.

Symptomen verschijnen in het algemeen binnen 24 uur en zijn, onder ander, nausea, braken, anorexia, bleek zien en buikpijn. Patiënten kunnen bij een overdosering echter ook asymptomatisch zijn.

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

Een overdosis van paracetamol in één enkele toediening bij volwassenen of kinderen kan levercelnecrose veroorzaken, waarbij de kans op een complete en irreversibele necrose zeer waarschijnlijk is die kan resulteren in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie welke kunnen leiden tot coma of dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van levertransaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen in combinatie met verlaagde protrombinespiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen. 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.

Bij volwassenen die meer dan de aanbevolen dosering paracetamol gebruiken is de kans op leverschade aanwezig. Men denkt dat overmatige hoeveelheden toxische metaboliet (gewoonlijk adequate detoxificatie door glutathion wanneer normale doses paracetamol worden ingenomen) irreversibel worden gebonden door hepatisch weefsel.

Sommige patiënten hebben een verhoogde kans op leverschade door een paracetamolvergiftiging.

Symptomen

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

Risicofactoren zijn onder andere:

Als de patiënt

A. langdurig wordt behandeld met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere middelen die de leverenzymen induceren.

of

B. veelvuldig veel meer dan de aanbevolen hoeveelheid ethanol consumeert.

of

C. waarschijnlijk een glutathiondepletie heeft, bijvoorbeeld bij eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, verhogering, cachexie.

Spoedprocedure

- Onmiddellijke hospitalisatie
- Afname bloedmonster om de eerste plasmaconcentratie van paracetamol vast te stellen. In het geval van een enkele acute overdosis moet de plasmaconcentratie van paracetamol 4 uur na inname worden gemeten. Bij toediening van > 150 mg/kg paracetamol binnen 1 uur moet toediening van geactiveerde kool worden overwogen.
- Toedienen van het antidotum N-acetylcysteïne, intraveneus of oraal, wanneer mogelijk binnen de 8 uren na inname
- Symptomatische behandeling moet worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Paracetamol, combinaties, met uitzondering van psycholeptica, ATC-code: N02BE51

Overige middelen bij verkoudheid: R05X

Pseudo-efedrine

Pseudo-efedrine heeft een directe en indirecte sympathicomimetische werking en is een effectief decongestivum voor de bovenste luchtwegen. De kans op bijwerkingen als tachycardie en verhoging van de systolische bloeddruk is met pseudo-efedrine substantieel kleiner dan bij efedrine. De werking van het geneesmiddel is hier minder potent. Pseudo-efedrine is wat betreft stimulatie van het centraal zenuwstelsel aanzienlijk minder potent dan efedrine.

Paracetamol

Paracetamol heeft een analgetische en antipyretische werking. De anti-inflammatoire eigenschappen zijn echter gering. Dit kan worden verklaard door de aanwezigheid van cellulaire peroxiden op de plaats van een ontsteking waardoor paracetamol zijn remmende werking van cyclo-oxygenase niet kan uitvoeren. Op plaatsen met een lage cellulaire peroxidespiegel, bijvoorbeeld pijn, koorts remt paracetamol wel de biosynthese van prostaglandine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pseudo-efedrine

Absorptie

Na orale toediening zonder presystemisch metabolisme wordt pseudo-efedrine snel en volledig opgenomen uit het maag-darmkanaal. Na 1-2 uur worden de piekplasmaspiegels bereikt.

Biotransformatie

Pseudo-efedrine wordt in de lever gedeeltelijk gemetaboliseerd door N-demethylatie naar norpseudo-efedrine, een actieve metaboliet.

Eliminatie

Pseudo-efedrine en de metabolieten worden in de urine uitgescheiden; 55% tot 75% van een dosis wordt onveranderd uitgescheiden. Pseudo-efedrine wordt sneller in de urine uitgescheiden wanneer de zuurgraad van de urine lager is. Omgekeerd geldt dat wanneer de pH van urine hoger wordt, de snelheid van de uitscheiding in urine afneemt.

Paracetamol

Absorptie

De piekplasmaconcentratie van paracetamol wordt gewoonlijk bereikt tussen 30 en 90 minuten na orale inname.

Distributie

Verdeling van paracetamol in de meeste lichaamsvloeistoffen is relatief gelijkmatig. Slechts 15 tot 25% wordt in plasma aan eiwitten gebonden. De plasmahalfwaardetijd van paracetamol bij therapeutische doses ligt tussen 1 en 3 uur.

Nierinsufficiëntie

Wanneer er sprake is van nierfalen ($GFR \leq 50 \text{ ml/min}$), is de eliminatie van paracetamol iets vertraagd, de plasmahalfwaardetijd in de eliminatiefase ligt tussen 2 en 5,3 uur. Voor glucuronideconjugaat en sulfaatconjugaat geldt dat de eliminatiesnelheid bij patiënten met

een ernstige nierfunctiestoornis 3 keer langzamer is dan bij gezonde proefpersonen. Wanneer paracetamol wordt gegeven aan patiënten met nierfalen ($GFR \leq 50 \text{ ml/min}$) wordt aangeraden de dosis te verlagen en de minimale interval tussen de toedieningen te verhogen naar ten minste 6 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageen potentieel

Paracetamol

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Pseudo-efedrine

De resultaten uit een groot aantal verschillende testen met pseudo-efedrine duiden niet op een mutageen potentieel bij de mens.

Carcinogeniteit

Paracetamol

Er is niet voldoende bewijs om het carcinogeen potentieel van paracetamol bij de mens vast te stellen. Er werd een positief verband waargenomen tussen het gebruik van paracetamol en kanker van de ureter (maar niet van andere plaatsen van de tractus uropoeticus) in een patiënt-controleonderzoek waarin de hoeveelheid paracetamol (acuut of chronisch) die een mens in zijn leven consumeert werd geschat. In andere vergelijkbare onderzoeken is echter geen statistisch significant verband aangetoond tussen paracetamol en kanker van de urinewegen of van paracetamol en niercelcarcinoom.

Er is beperkt bewijs voor het carcinogeen potentieel van paracetamol bij proefdieren. Na chronische toediening van paracetamol 500 mg/kg/dag zijn bij muizen leverceltumoren waargenomen en bij ratten levertumoren en blaascarcinoom.

Pseudo-efedrine

Er is niet voldoende informatie beschikbaar om vast te kunnen stellen of pseudo-efedrine een carcinogeen potentieel heeft.

Teratogeen potentieel

Paracetamol

Er is geen informatie met betrekking tot het teratogeen potentieel van paracetamol. Bij de mens passeert paracetamol de placenta en bereikt in de foetale circulatie concentraties die gelijk zijn aan die in de maternale circulatie. Intermittente maternale inname van therapeutische doses paracetamol heeft geen teratogene effecten bij de mens. Bij gekweekte ratemyro's is embryotoxiciteit na toediening van paracetamol waargenomen.

Pseudo-efedrine

Er werden geen teratogene effecten waargenomen met een systemische toediening van pseudo-efedrine bij ratten die 50 keer hoger was dan de dagelijkse dosering bij de mens en een systemische toediening bij konijnen die 35 keer hoger was dan bij de mens.

Vruchtbaarheid

Paracetamol

Er is geen informatie met betrekking tot de effecten van paracetamol op de vruchtbaarheid bij de mens. Een significante afname van het testiculaire gewicht werd waargenomen bij mannelijke Sprague-Dawleyratten die gedurende 70 dagen dagelijks hoge doses paracetamol (500 mg/kg lichaamsgewicht) oraal kregen toegediend.

Pseudo-efedrine

Systemische toediening van pseudo-efedrine aan ratten met een blootstelling bij vrouwtjesratten die 7 keer hoger was dan de dagelijkse dosering voor de mens en een blootstelling bij mannetjesratten die 35 keer hoger was dan de dagelijkse dosering voor de mens, had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid en veranderde de foetale morfologische ontwikkeling en overleving niet.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Paracetamol

Conventionele studies die de momenteel goedgekeurde normen voor de evaluatie van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit gebruiken, zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatineerd maiszetmeel
Crospovidon (E1202)
Povidon K30 (E1201)
Stearinezuur (E570)
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumzetmeelglycolaat type A
Magnesiumstearaat (E570)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium.

4, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30 en 32 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

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

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

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

BE502800

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2016

Datum van laatste verlenging: 16 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024

Datum van herziening van de tekst: 05/2024