

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sinutab 500 mg/30 mg tabletten
Sinutab Forte 500 mg/60 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sinutab 500 mg/30 mg tabletten: 1 tablet bevat 500 mg paracetamol en 30 mg pseudoefedrinehydrochloride.
Sinutab Forte 500 mg/60 mg tabletten: 1 tablet bevat 500 mg paracetamol en 60 mg pseudoefedrinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van neusverstopping met hoofdpijn en/of koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar:

Sinutab 500 mg/30 mg tabletten: 1 à 2 tabletten, 2 à 3 maal per dag.

Sinutab Forte 500 mg/60 mg tabletten: 1 tablet, 2 à 3 maal per dag.

Tussen de innames door moet een tijdsinterval van minstens 4 uur worden gerespecteerd. De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (maximum 5 dagen) en gelimiteerd tot de periode waarin de symptomen aanwezig zijn.

In geval van een bacteriële infectie kan een antibioticatherapie nodig zijn.

Voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder is de aanbevolen maximale totale dagelijkse dosis pseudoefedrine 240 mg, ingenomen in afzonderlijke doses van niet meer dan 60 mg om de 4 tot 6 uur binnen een periode van 24 uur.

Voor kinderen en adolescenten (lichaamsgewicht < 50 kg) is de gebruikelijke dosis paracetamol 15 mg/kg per keer, tot maximaal 4 maal per dag. Het toedieningsinterval dient tenminste 4 uur te bedragen. De maximale doses paracetamol zijn 15 mg/kg per inname en 60 mg/kg/dag.

Voor adolescenten en volwassenen (lichaamsgewicht > 50 kg) is de gebruikelijke dosis paracetamol 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 paracetamol worden verhoogd tot 4 g per dag. Het toedieningsinterval dient ten minste 4 uur te bedragen. De maximale doses paracetamol zijn 1 g per keer en 4 g per dag.

Voor volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is de maximale dagdosis paracetamol 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 paracetamol 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 paracetamol |
|------------------------|-------------------|
| 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.

Wijze van toediening

Orale inname.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zeer ernstige hypertensie of aandoeningen van de coronairen.
- In het geval van eerdere cerebrovasculaire accidenten of risicofactoren die de kans op cerebrovasculaire accidenten kunnen vergroten.
- Gelijktijdig gebruik met MAO-inhibitoren of gebruik in de voorbije 2 weken van MAOI's is tegenaangewezen vanwege het gevaar voor mogelijk fatale hypertensie-opstoten en hyperthermie.
- In combinatie met andere sympathicomimetische geneesmiddelen (indirect werkend of alfa-type) met vaatvernauwend effect bij decongestie, ongeacht de inname methode (oraal of nasaal) vanwege hogere risico's op vaatvernauwing en/of hypertensieve crisis (zie ook 4.5).
- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Tijdens zwangerschap en lactatie.

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). Een snelle medische beoordeling is essentieel voor zowel volwassenen als kinderen, ook als geen verschijnselen of symptomen waargenomen worden.

De inname van Sinutab en Sinutab Forte moet stopgezet worden en een arts moet geraadpleegd worden:

- bij ischemische colitis: er zijn enkele gevallen van ischemische colitis gemeld bij het gebruik van pseudoefedrine. Het gebruik van pseudoefedrine 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 (zie rubriek 4.8).

- indien tekenen en symptomen van ernstige huidreacties zoals de vorming van kleine pustels met of zonder pyrexie of erytheem worden waargenomen, of bij de eerste verschijnselen van huiduitslag of een ander teken van overgevoeligheid. Ernstige huidreacties zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) kunnen voorkomen met producten die pseudoefedrine bevatten en bij patiënten die paracetamol innemen. 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 en te worden geïnformeerd over de tekenen van ernstige huidreacties, gezien ernstige huidreacties zoals AGEP, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zeer zelden gerapporteerd werden bij patiënten die paracetamol innemen.
- in geval van beginnende hypertensie, tachycardie, palpitaties, aritmie, misselijkheid of neurologische symptomen (zoals een snel opkomende of erger wordende hoofdpijn).
- bij ischemische opticusneuropathie: gevallen van ischemische opticusneuropathie zijn gemeld met pseudoefedrine. De behandeling met pseudoefedrine dient te worden gestaakt als er sprake is van een plotseling verlies van het gezichtsvermogen of verminderd scherpzien, zoals scotoom.

Sinutab en Sinutab Forte moeten onder begeleiding van een arts worden gebruikt:

- door patiënten met een eerder bestaande cardiovasculaire aandoening, in het bijzonder patiënten met een coronaire hartziekte en hypertensie.
- door patiënten met een schildklierziekte, diabetes, glaucoom, een verminderde nierfunctie, psychose of door volwassenen met problemen met urineren door prostaatvergroting (omdat alfasympathicomimetica op de blaasfincter inwerken).
- wanneer tegelijk antihypertensiva, amfetamines of sympathicomimetica toegediend worden. De bloeddruk dient kort na het starten van de behandeling gecontroleerd te worden.
- door patiënten met een leverziekte. In geval van ernstige stoornissen van de lever- en nierfunctie moet de posologie aangepast worden.

Sinutab en Sinutab Forte moeten in de onderstaande gevallen met voorzichtigheid gebruikt worden.

Chronisch alcoholgebruik kan het risico op leverschade verhogen. Chronische alcoholgebruikers dienen hun arts te vragen of zij paracetamol of andere pijnstillers of koortswerende middelen kunnen gebruiken.

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.

In geval van een heelkundige ingreep is het wenselijk de behandeling enkele dagen voor de ingreep te onderbreken wegens gevaar voor hypertensie-opstoten bij gebruik van vluchtige halogenen.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie en haemolytische anemie.

Sportbeoefenaars moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat pseudoefedrine tot een positieve reactie kan leiden bij de dopingcontrole.

Sinutab en Sinutab Forte bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

Als de pijn of koorts aanhoudt of erger wordt, bij hoge koorts, tekenen van secundaire infectie of voortduren van de klachten, dient een arts geraadpleegd te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties: andere sympathicomimetische geneesmiddelen (indirect werkend of alfa-type) met vaatvernauwend effect bij decongestie (bv.: efedrine, etilefrine, methylfenidaat, nafazoline, oxymetazoline, fenylefrine, pseudoefedrine, tetrazyoline, tramazoline, xylometazoline), ongeacht de toedieningswijze (oraal of nasaal) vanwege hogere risico's op vaatvernauwing en/of hypertensieve crisis (zie ook 4.3).

Toe te schrijven aan pseudoefedrine:

Pseudoefedrine werkt als vaatvernauwend middel door stimulatie van adrenoceptoren en verplaatsing van norepinefrine van neuronale opslagplaatsen. Omdat MAOI's (monoamineoxidaseremmers) het metabolisme van sympathomimetische aminen belemmeren en de opslag van mogelijk vrijkomende norepinefrine in adrenerge zenuwcellen verhogen, kunnen MAOI's het onderdrukkende effect van pseudoefedrine versterken. In de medische literatuur zijn acute hypertensieve crises gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van MAOI's en sympathicomimetische aminen.

Wegens de lange werkingsduur van de MAO-remmer is deze interactie nog mogelijk 2 weken na stopzetting van de behandeling met de MAO-remmer. Een uitgesproken verhoging van de sympathicomimetische activiteit wordt vastgesteld met bijgevolg risico op ernstige hypertensie, samengaan met koorts, hoofdpijn en tachycardie.

Pseudoefedrine kan de hypotensieve activiteit omkeren van geneesmiddelen met sympathische activiteit zoals bretylium, bethanidine, guanethidine, debrisoquine, methyldopa, alpha- en beta-adrenerge blokkers. De combinatie met vluchtige halogenen voor anesthesie vereist speciale voorzorgsmaatregelen: gevaar voor een preoperatieve hypertensie-opstoot. In geval van een geplande heelkundige ingreep is het wenselijk de behandeling enkele dagen voor de ingreep te onderbreken.

Risico op hypertensie, tachycardie, aritmieën bij tricyclische antidepressiva.

De resorptie van pseudoefedrine kan toenemen als het gelijktijdig toegediend wordt met een geneesmiddel op basis van aluminiumhydroxide. Toediening van pseudoefedrine aan patiënten behandeld met metformine verhoogt het risico op hyperglycemie. De glycemie moet regelmatig gecontroleerd worden in geval van associatie. Bij gebruik van trazodon (250 mg per dag) na inname van pseudoefedrine werden volgende symptomen beschreven: verwarring, angst, paniek en depersonalisatie.

Interacties tussen pseudoefedrine en linezolid, methyldopa, natriumbicarbonaat en diflunisal zijn beschreven.

De combinatie van Sinutab 500 mg/30 mg of Sinutab Forte 500 mg/60 mg met alkaloiden uit de ergotderivaten (dopaminerg of vaatvernauwend) moet worden vermeden (bv. dihydroergotamine, ergotamine, methysergide, bromocriptine, cabergoline) vanwege een hoger risico op vaatvernauwing en hypertensieve crisis.

Toe te schrijven aan paracetamol:

Een interactie van paracetamol met coumarinederivaten is mogelijk. Voor de meeste patiënten heeft incidenteel gebruik van paracetamol in het algemeen weinig of geen effect op de INR (International Normalised Ratio), voor patiënten die continu worden behandeld met warfarine; er is echter discussie over de mogelijkheid dat paracetamol het antistollingseffect van warfarine en andere coumarinederivaten versterkt.

In ieder geval kan de inname van meer dan 2 g paracetamol per dag gedurende een langere periode (meer dan een week) het risico op bloedingen verhogen en de regelmatige controle van de INR nodig maken.

In geval van overdosering kunnen alcohol, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine en isoniazide het risico op leverschade vergroten. Een bijzondere voorzichtigheid en inachtnaam van de aanbevolen dosis is nodig bij kinderen met epilepsie, behandeld met barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of lamotrigine.

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: colestyramine kan de absorptie van paracetamol verminderen. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, dan moet paracetamol 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 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).
- Probenicide: probenicide 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 probenicide.
- 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 het levermetabolisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde klinische onderzoeken naar gecombineerd gebruik van paracetamol en pseudoefedrine bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Zwangerschap

Bij toediening van doses volgens het etiket aan de moeder passeert paracetamol de placenta al na 30 minuten tot in de bloedsomloop van de foetus en wordt dit effectief gemetaboliseerd door foetale sulfaatconjugatie.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde zwangerschappen) wijzen niet op misvorming of foetale / neonatale toxiciteit met het gebruik van paracetamol. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Bij de mens wordt het gebruik van pseudoefedrine tijdens de zwangerschap geassocieerd met een hogere frequentie van gastroschisis (= defect van de voorste buikwand met een intestinale hernia).

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 worden in lage concentraties (0,1% tot 1,85% van de opgenomen voedingsdosis) uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Sinutab 500 mg/30 mg en Sinutab Forte 500 mg/60 mg worden voor paracetamol geen effecten verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Pseudoefedrine wordt gedistribueerd en wordt geconcentreerd in moedermelk.

Maximaal 0,7% van één dosis van 60 mg pseudoefedrine kan terechtkomen in de moedermelk gedurende 24 uur. Concentraties van pseudoefedrine in melk zijn 2 tot 3 keer hoger dan die in plasma. Dit melk/plasma concentratieprofiel van het geneesmiddel suggereert een lage proteïnebinding, maar er zijn geen gegevens beschikbaar over binding van proteïne met plasma bij mensen. Gegevens uit een onderzoek bij moeders die borstvoeding gaven en die om de 6 uur 60 mg pseudoefedrine innamen, suggereren dat 2,2 tot 6,7% van de maximale dagelijkse dosis (240 mg) wordt doorgegeven aan de baby van een moeder die borstvoeding geeft.

Dit product dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding, tenzij de mogelijke voordelen van de behandeling voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de zich ontwikkelende foetus of de zuigeling die de borst krijgt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Gegevens over paracetamol bij dieren toonden geen ongunstige effecten aan bij de aanbevolen dosissen bij mensen. Pseudoefedrine had geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid bij ratten.

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.

Het is niet gekend of de combinatie van paracetamol en pseudoefedrine een invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder worden bijwerkingen weergegeven die gerapporteerd zijn tijdens postmarketing onderzoek. De bijwerkingen worden vermeld met hun frequentie volgens de volgende conventie: 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).

Een aantal van de bijwerkingen werden geïdentificeerd tijdens klinische studies met de hieronder vermelde frequentie. Een deel van de bijwerkingen werd echter spontaan gemeld tijdens het gebruik na het op de markt brengen. Daarvoor kon op basis van de beschikbare gegevens geen frequentie worden vastgesteld en is deze bijgevolg geklasseerd als 'niet bekend'.

Ongewenste reacties op geneesmiddelen met paracetamol, pseudoefedrine HCl of de combinatie die zijn vastgesteld tijdens post-marketing onderzoek, aan de hand van het geschatte aantal gevallen op basis van spontane meldingen:

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylactische reactie

Zeer zelden: overgevoeligheid

Enkele zeldzame gevallen van allergische accidenten die zich manifesteerden in de vorm van een huiduitslag met erytheem of urticaria en die stopzetting van de behandeling vereisten werden gemeld, alsook enkele zeer zeldzame gevallen van trombocytopenie. Quincke oedeem werd zelden gemeld.

Zeer zelden werden gevallen van ernstige huidreacties gemeld.

Psychische stoornissen

Vaak: zenuwachtigheid

Vaak: insomnia

Zeer zelden: angst

Zeer zelden: euforische stemming

Niet bekend: hallucinatie

Niet bekend: hallucinatie, visueel

Niet bekend: rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid

Zeer zelden: hoofdpijn

Zeer zelden: psychomotorische hyperactiviteit (in de pediatrie populatie)

Niet bekend: dysgeusie
Niet bekend: migraine
Niet bekend: convulsies
Niet bekend: somnolentie
Niet bekend: cerebrovasculair accident^a
Niet bekend: paraesthesie
Niet bekend: tremor

Oogaandoeningen

Niet bekend: ischemische opticusneuropathie

Hartaandoeningen

Zeer zelden: aritmie
Zeer zelden: hartkloppingen
Zeer zelden: tachycardie
Niet bekend: myocardinfarct^a

In uitzonderlijke gevallen werden patiënten die geneesmiddelen gebruikten die pseudoefedrine bevatten, getroffen door een hersenbloeding. Vaak betrof het patiënten met vasculaire risicofactoren of in gevallen van een overdosis of combinatie met andere vaatvernauwende geneesmiddelen.

Niet bekend: transiënte ischemische aanvallen

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: droge mond
Vaak: nausea
Zeer zelden: buikpijn
Zeer zelden: diarree
Zeer zelden: braken
Niet bekend: ischemische colitis

Lever- en galaandoeningen

Tekenen van levertoxiciteit na een verlengde behandeling bij hoge dosissen werden gemeld. Deze kan versterkt worden door alcohol en microsomale inducerende enzymen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: angio-oedeem
Zeer zelden: pruritus
Zeer zelden: huiduitslag
Zeer zelden: jeukende huiduitslag
Zeer zelden: urticaria
Niet bekend: erythema fixatum
Niet bekend: acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: dysurie
Zeer zelden: urineretentie werd waargenomen bij mannen waar prostaathypertrofie een predisponerende factor bleek te zijn.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: gevoel van zenuwachtigheid

Onderzoeken

Zeer zelden: toename van transaminasen (bij sommige patiënten die doses paracetamol volgens het etiket innemen, kunnen lichte toenames van transaminase optreden; deze toenames gaan niet gepaard met leverfalen en verdwijnen meestal bij voortgezette behandeling of nadat met het gebruik van paracetamol is gestopt).

^a: Deze voorvallen werden in zeer zeldzame gevallen gemeld na het in de handel brengen. Een recente veiligheidsstudie na toelating (PASS) leverde geen bewijs op van verhoogd risico op myocardinfarct of cerebrovasculair accident als gevolg van het gebruik van vasoconstrictoren voor nasale decongestie, waaronder pseudoefedrine.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met paracetamol:

| Systeem/orgaanklassen | zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) | zeer zelden ($< 1/10.000$) | Frequentie niet gekend |
|--|--|---|--|
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | thrombocytopenie leukopenie pancytopenie neutropenie hemolytische anemie agranulocytose | anemie |
| Immuunsysteemaandoeningen | allergische reacties | allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen | anafylactische shock |
| Zenuwstelselaandoeningen | hoofdpijn | | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | buikpijn diarree nausea braken constipatie | | |
| Lever- en galaandoeningen | gestoorde leverfunctie leverfalen levernecrose icterus | hepatotoxiciteit | hepatitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | pruritus rash zweten angio-oedeem urticaria | zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | steriele pyurie (troebele urine) | nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | duizeligheid malaise | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (www.eenbijwerkingmelden.be; adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

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, primidon, rifampicine, Sint-Janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren, hebben ook een hoger risico op overdosering.

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 en adolescenten (≥ 12 jaar oud) kan hepatotoxiciteit optreden na inname van meer dan 7,5 tot 10 gram binnen een periode van 8 uur of minder. Overlijden komt niet vaak voor (minder dan 3-4% van onbehandelde patiënten) en is zelden gerapporteerd voor overdoses van minder dan 15 gram. Bij kinderen (<12 jaar oud) werd een acute overdosis van minder dan 150 mg/kg niet geassocieerd met hepatotoxiciteit.

Symptomen die snel volgen na een mogelijk hepatotoxische overdosis kunnen zijn: anorexia, misselijkheid, braken, diaforesis, bleke gelaatskleur en algemeen onbehagen. Klinisch en laboratoriumbewijs van hepatotoxiciteit blijkt mogelijk pas na 48 tot 72 uur na inname.

Ernstige toxiciteit of overlijden zijn extreem zeldzaam na een acute overdosis van paracetamol bij jonge kinderen, mogelijk door de verschillende wijze waarop zij paracetamol metaboliseren.

De volgende klinische gebeurtenissen worden geassocieerd met een overdosis van paracetamol en kunnen bij een overdosis worden verwacht, inclusief fatale gebeurtenissen door plots optredend leverfalen of de gevolgen daarvan.

Ongewenste effecten die zijn vastgesteld bij een overdosis van paracetamol

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Anorexia

Maagdarmaandoeningen:

Braken, misselijkheid, vervelend gevoel in de buik

Lever- en galaandoeningen:

Levernecrose, acuut leverfalen, geelzucht, hepatomegalie, gevoelige lever

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Bleke gelaatskleur, hyperhidrose, onbehagen

Onderzoeken:

Verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, toename van hepatische enzymen, verhoogde INR (international normalized ratio), verlengde protrombintijd, verhoogd fosfaatgehalte in het bloed, verhoogd lactaatgehalte in het bloed.

De volgende klinische gebeurtenissen zijn het gevolg van acuut leverfalen en kunnen fataal zijn. Als deze gebeurtenissen zich voordoen in de context van acuut leverfalen in samenhang met een overdosis van paracetamol (volwassenen en adolescenten ≥ 12 jaar oud: $> 7,5$ g binnen 8 uur; kinderen < 12 jaar oud: > 150 mg/kg binnen 8 uur), zijn deze te verwachten.

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 protrombintijd (12 tot 48 uur na toediening).

De drempel voor levertoxiciteit kan verlaagd zijn bij aanwezigheid van hoger genoemde risicofactoren.

Verwachte gevolgen van acuut leverfalen in samenhang met een overdosis paracetamol

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Sepsis, schimmelinfectie, bacteriële infectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Diffuse intravasale stolling, coagulopathie, trombocytopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Hypoglykemie, hypofosfatemie, metabole acidose, lactatacidose

Zenuwstelselaandoeningen:

Coma (bij een zware overdosis paracetamol of van meerdere geneesmiddelen), encefalopathie, hersenoedeem

Hartaandoeningen:

Cardiomyopathie

Bloedvataandoeningen:

Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Ademhalingsinsufficiëntie

Maagdarmaandoeningen:

Pancreatitis, maag-darmbloedingen

Nier- en urinewegaandoeningen:

Acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Uitval van meerdere organen

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 uur na inname;
- toedienen van actieve kool, indien binnen het uur na de inname;
- symptomatische behandeling.

Pseudoefedrine

Een overdosis kan leiden tot misselijkheid, braken, sympathicomimetische symptomen waaronder stimulering van het centrale zenuwstelsel, slapeloosheid, tremor, mydriase, angst, opwinding, hallucinaties, attaques, hartkloppingen, tachycardie, hypertensie, reflex bradycardie en mictiestoornissen. Andere effecten kunnen zijn: cerebrovasculaire accidenten, ritmestoornissen, hypertensieve crisis, intracerebrale bloeding, myocardinfarct, psychosen, rhabdomyolyse, hypokaliëmie en ischemische darmontsteking. Na een overdosis bij kinderen is slaperigheid gerapporteerd.

Behandeling: onmiddellijke overbrenging naar een ziekenhuis. Snelle evacuatie van het ingenomen product via maagspoeling. De behandeling omvat ook toediening van actieve kool. Symptomatische behandeling : hypertensie controleren door toediening van een alpha-blokker, tachycardie door middel van een bèta-blokker. Convulsies behandelen met diazepam (volwassenen: 10 mg I.V. of I.M.; kinderen: 0.2-0.5 mg/kg rectaal.). Cardiorespiratoire ondersteuning.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Nasale decongestiva voor systemisch gebruik, sympathicomimetica, ATC code: R01BA52.

Sinutab 500 mg/30 mg tabletten en Sinutab Forte 500 mg/60 mg tabletten zijn een combinatie van twee actieve bestanddelen :

- Pseudoefedrine: vasoconstrictor, alfasympathicomimeticum met beta-adrenerge eigenschappen. Pseudoefedrine werkt decongestionierend op de bovenste luchtwegen. Pseudoefedrine heeft directe en indirecte sympathicomimetische activiteit. Pseudoefedrine is minder potent dan efedrine voor wat betreft het effect op tachycardie en verhoging van de systolische bloeddruk. Het is ook een minder centraal stimulant dan efedrine.
- Paracetamol: analgetisch en antipyretisch.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pseudoefedrine: Het decongestieve effect treedt 30 minuten na inname op en duurt ongeveer 4 uur. Pseudoefedrine wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening. Na een orale dosis van 180 mg bij de mens, worden piekplasmaconcentraties bereikt ca 1,5 uur na inname. Het plasmahalfleven

bedraagt ongeveer 7 uur en wordt duidelijk verkort door het aanzuren van de urine en verlengd door alkaliseren ervan. Pseudoefedrine wordt in de lever gedeeltelijk N-gedemethyleerd tot norpseudoefedrine (actieve metaboliet). De renale excretie gebeurt vnl. in onveranderde vorm (70 à 90%) en onder vorm van norpseudoefedrine (1%). Pseudoefedrine passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

Paracetamol: snelle en vrijwel volledige intestinale absorptie. Snelle verspreiding in de vochtcompartimenten. De piekconcentratie in het plasma wordt na 30 à 60 minuten bereikt. Binding aan plasmaproteïnen is verwaarloosbaar bij normale therapeutische concentraties maar neemt toe met toenemende concentratie. De plasma-eliminatie/halveringstijd bedraagt ongeveer 2 uur.

Metabolisme in de lever: paracetamol volgt twee belangrijke metabole wegen. Het wordt via de urine uitgescheiden in geglucuroniseerde vorm (60 à 80%), onder vorm van metabolieten die aan zwavelzuur zijn gebonden (20 à 30%) en voor minder dan 5% in onveranderde vorm. Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt via tussenkomst van het cytochroom P450 getransformeerd tot een metaboliet die met glutathion wordt geconjugeerd. Bij ernstige intoxicatie is de concentratie van deze metaboliet verhoogd.

Uit recente gegevens blijkt dat het metabolisme van paracetamol niet wordt beïnvloed door leverinsufficiëntie. Paracetamol wordt uitgescheiden in geconjugeerde vorm; het conjugatievermogen is niet gewijzigd bij bejaarden.

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. Er zijn geen preklinische gegevens geïdentificeerd die ongunstige bevindingen suggereren die relevant zouden zijn voor de mens.

Paracetamol en pseudoefedrine zijn niet carcinogeen, genotoxisch of teratogeen, en de toxische effecten doen zich alleen voor in hoeveelheden die ver boven de therapeutische dosissen liggen. Voor pseudoefedrine werden de bijwerkingen toegeschreven aan overdreven farmacologie (sympathicomimetische activiteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sinutab 500 mg/30 mg tabletten

Natriumzetmeelglycolaat – microkristallijne cellulose – povidone - crospovidone – magnesiumstearaat – stearinezuur – gepregelatineerd maïszetmeel

Sinutab Forte 500 mg/60 mg tabletten

Natriumcroscarmellose – microkristallijne cellulose – povidone – crospovidone - magnesiumstearaat – stearinezuur – gepregelatineerd maïszetmeel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Sinutab Forte 500 mg/60 mg: bewaren beneden 30°C.

Sinutab 500 mg/30 mg: bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sinutab 500 mg/30 mg: tabletten voor oraal gebruik.
Verpakking met 15 tabletten in Alu/PVC blister
Verpakking met 30 tabletten in Alu/PVC blister

Sinutab Forte 500 mg/60 mg: tabletten voor oraal gebruik.
Verpakking met 20 tabletten in Alu/PVC blister

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

Sinutab 500 mg/30 mg tabletten: BE240195
Sinutab Forte 500 mg/60 mg tabletten: BE240186

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2002
Datum van laatste verlenging: 13 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 03/2022
Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2022