

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Codeïnefosfaat Expharma 10 mg tabletten
Codeïnefosfaat Expharma 15 mg tabletten
Codeïnefosfaat Expharma 20 mg tabletten
Codeïnefosfaat Expharma 30 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Codeïnefosfaat Expharma 10 mg tabletten

Iedere tablet bevat 10 mg codeïnefosfaathemihydraat overeenkomend met 7,37 mg codeïne.
Hulpstof met bekend effect: iedere tablet bevat 56,25 mg lactosemonohydraat

Codeïnefosfaat Expharma 15 mg tabletten

Iedere tablet bevat 15 mg codeïnefosfaathemihydraat overeenkomend met 11,05 mg codeïne.
Hulpstof met bekend effect: iedere tablet bevat 84,375 mg lactosemonohydraat

Codeïnefosfaat Expharma 20 mg tabletten

Iedere tablet bevat 20 mg codeïnefosfaathemihydraat overeenkomend met 14,73 mg codeïne.
Hulpstof met bekend effect: iedere tablet bevat 112,50 mg lactosemonohydraat

Codeïnefosfaat Expharma 30 mg tabletten

Iedere tablet bevat 30 mg codeïnefosfaathemihydraat overeenkomend met 22,10 mg codeïne.
Hulpstof met bekend effect: iedere tablet bevat 168,75 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Codeïnefosfaat Expharma 10 mg tabletten

Witte of bijna witte, langwerpige, aan beide kanten convexe tabletten met een lengte van 10 mm, met inscriptie '10' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Codeïnefosfaat Expharma 15 mg tabletten

Witte of bijna witte, ronde, platte tabletten met een afgeschuinde rand, met een diameter van 7,5 mm en inscriptie '15' aan één zijde en glad aan de andere zijde.

Codeïnefosfaat Expharma 20 mg tabletten

Witte of bijna witte, ronde, platte tabletten met een afgeschuinde rand, met een diameter van 8,5 mm, met inscriptie '20' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Codeïnefosfaat Expharma 30 mg tabletten

Witte of bijna witte, zeshoekige, platte tabletten met een afgeschuinde rand, met een diameter van 9,5 mm, met inscriptie '30' aan de één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Codeïne is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar voor:

- behandeling van acute matige pijn die niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals (alleen) paracetamol of ibuprofen
- symptomatische verlichting van niet productieve hoest
- symptomatische verlichting van diarree na onvoldoende resultaat met loperamide.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Analgesie

Codeïne moet zo kort mogelijk worden gebruikt in de laagste werkzame dosis. Deze dosis mag tot 4 maal daags worden genomen, met een interval van niet minder dan 6 uur. De maximale dagelijkse dosering codeïne mag de 240 mg niet overschrijden.

De duur van de behandeling moet beperkt blijven tot 3 dagen en indien de pijn niet doeltreffend wordt verlicht, moet men de patiënten/verzorgers aanraden een arts te raadplegen.

Het analgetisch effect wordt niet wezenlijk versterkt door verhoging van de dosis tot een hoger niveau dan hieronder aanbevolen.

Volwassenen:

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 30-60 mg om de 6 uur tot een maximum dosering van 240 mg per dag.

Pediatische patiënten

Kinderen van 12 tot 18 jaar:

De aanbevolen dosis voor kinderen van 12 jaar en ouder is 30-60 mg om de 6 uur tot een maximum dosering van 240 mg per dag. De dosis moet gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht (0,5-1 mg/kg).

Kinderen jonger dan 12 jaar:

Codeïne mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute matige pijn bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege het risico op opioïde toxiciteit ten gevolge van variabele en onvoorspelbare omzetting van codeïne in morfine. (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Bij diarree

Volwassenen:

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 15-60 mg drie tot vier maal daags.

Pediatische patiënten

Kinderen van 12 tot 18 jaar:

De aanbevolen dosering is 15-60 mg drie tot vier maal daags.

Kinderen jonger dan 12 jaar:

Codeïne mag niet gebruikt worden voor de behandeling van diarree bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege het risico op opioïde toxiciteit ten gevolge van variabele en onvoorspelbare omzetting van codeïne in morfine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Bij hoest

Volwassenen:

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 15-30 mg drie tot vier maal daags.

Pediatische patiënten

Kinderen van 12 tot 18 jaar:

De aanbevolen dosering is 15-30 mg drie tot vier maal daags

Codeïne wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met een verminderde ademhalingsfunctie voor de symptomatische behandeling van hoest (zie rubriek 4.4)

Kinderen jonger dan 12 jaar:

Codeïne is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 12 jaar voor de symptomatische behandeling van hoesten (zie rubriek 4.3).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie resulteert in een tragere eliminatie van codeïne en de actieve metaboliet morfine wat kan leiden tot toxiciteit, zelfs bij therapeutische dosis.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens bekend voor het gebruik van codeïne bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden voor het bepalen van de juiste therapeutische dosis.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Verminderde ademhaling
- Obstructieve luchtweg aandoeningen, b.v. emfyseem
- Deels gecontroleerde of ongecontroleerde astma
- Leverinsufficiëntie
- Acute alcoholvergiftiging
- Codeïne is ook gecontra-indiceerd in condities waarbij remming van de peristaltiek vermeden moet worden, wanneer er een risico is op paralytische ileus, bij ontwikkeling van abdominale uitzetting, of in condities met acute diarree zoals bij acute ulceratieve colitis of colitis in verband met antibiotica (b.v. pseudomembraneuze colitis) of diarree veroorzaakt door vergiftiging
- Het gebruik dient te worden vermeden bij patiënten met verhoogde intracraniale druk of hoofdletsel (mede bij het risico op ademdepressie en verhoogde intracraniale druk, welke van invloed kunnen zijn op de pupilreactie en andere reacties die van belang zijn voor het neurologisch onderzoek)
- Codeïne dient niet gegeven te worden aan comateuze patiënten
- Bij kinderen onder de 12 jaar voor de symptomatische behandeling van hoesten vanwege een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen.

- Bij kinderen (0 - 18 jaar) die een tonsilectomie of een adenoïdectomie operatie ondergaan voor obstructief slaap apneu syndroom vanwege een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen (zie rubriek 4.4)
- Bij vrouwen tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Bij patiënten van wie bekend is dat ze ultrasnelle metabolisatoren zijn van CYP2D6
- Gelijktijdig gebruik van MAO remmers. Codeïne kan 2 weken na stoppen van MAO remmers toegediend worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Codeïne dient met voorzorg te worden toegepast bij de volgende condities:

- Er is een mogelijk risico op stimulerende of onderdrukkende werking van het centraal zenuwstelsel bij gelijktijdig gebruik van opioïden met MAO-remmers, dit gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.5)
- Convulsies – kunnen veroorzaakt of verergerd worden
- Toxische psychose
- Shock
- Hypotensie en shock
- Cardiovasculaire aandoeningen. Er dient rekening gehouden te worden met de vagolytische werking van codeïne bij patiënten met supraventriculaire tachycardie in de anamnese
- Verminderde ademhalingsfunctie of astma in de voorgeschiedenis
- Inflammatoire darmziekten – codeïne vermindert de peristaltiek, verhoogt de spanning en segmentatie in de darmen en kan de druk in het colon verhogen en dient hierdoor met voorzichtigheid gebruikt te worden bij diverticulitis, acute colitis, diarree veroorzaakt door pseudomembraneuze colitis of na darmoperaties
- Maag-darmoperaties – gebruik met voorzichtigheid na recente maag-darmoperaties, opioïden kunnen de maag-darmpiliteit veranderen
- Acute buikaandoeningen
- Het gebruik van codeïne kan obstipatie veroorzaken. Derhalve verdient het aanbeveling om gelijktijdig een laxans toe te dienen tenzij codeïnefosfaat gebruikt wordt voor de behandeling van diarree
- Leverinsufficiëntie – vermijd het gebruik van codeïne als de leverinsufficiëntie ernstig is. Codeïne kan coma veroorzaken
- Galblaasziekte of galstenen – opioïden kunnen galwegcontractie veroorzaken. Vermijd gebruik bij galwegstoornissen
- Nierinsufficiëntie
- Urinewegoperaties – na een recente operatie zijn patiënten meer vatbaar voor urineretentie direct veroorzaakt door spasme van de urethrale sfincter en door obstipatie veroorzaakt door codeïne
- Prostaathypertrofie
- Stricture van de urethra
- Feochromocytoom - opioïden kunnen catecholamine afgifte stimuleren door de afgifte van endogeen histamine te induceren
- Adrenocorticale insufficiëntie, b.v. ziekte van Addison
- Myasthenia gravis
- Hypothyroïdie, onbehandeld myxoedeem
- Drugsmisbruik of afhankelijkheid (inclusief alcoholisme)
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Oudere patiënten kunnen opioïden langzamer metaboliseren en elimineren dan jongere patiënten (zie rubriek 4.2)
- De voor- en nadelen bij langdurig gebruik moeten regelmatig door de voorschrijver worden beoordeeld

CYP2D6-metabolisme

Codeïne wordt door het leverenzym CYP2D6 gemetaboliseerd tot morfine, zijn actieve metaboliet. Indien een patiënt een deficiëntie heeft van dit enzym of indien dit enzym helemaal ontbreekt, zal geen toereikend therapeutisch effect worden bereikt. Uit schattingen blijkt dat tot 7% van de blanke populatie deze deficiëntie kan hebben. Indien de patiënt echter een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïdentoxiciteit, zelfs bij doses die gebruikelijk worden voorgeschreven. Deze patiënten zetten codeïne snel om in morfine, hetgeen leidt tot morfinegehalten in het serum die hoger zijn dan verwacht.

Algemene symptomen van opioïdentoxiciteit bestaan uit verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, kleine pupillen, misselijkheid, braken, constipatie en geen eetlust. In ernstige gevallen kunnen ze symptomen omvatten van circulatoire en respiratoire depressie, wat levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn.

Schattingen van de prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

Bevolkingsgroep	Prevalentie %
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-Amerikaans	3,4% tot 6,5%
Aziatisch	1,2% tot 2%
Blank (Kaukasisch)	3,6% tot 6,5%
Grieks	6,0%
Hongaars	1,9%
Noord-Europees	1% tot 2%

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van codeïnefosfaatabletten met sedativa (zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen) kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten codeïnefosfaatabletten gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Post-operatief gebruik bij kinderen

In de gepubliceerde literatuur werd gerapporteerd dat codeïne, postoperatief toegediend aan kinderen na een tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor het obstructievelaapapneusyndroom, leidde tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen, met inbegrip van overlijden (zie ook rubriek 4.3). Alle kinderen kregen doses codeïne binnen het toepasselijke dosisbereik; er waren echter aanwijzingen dat deze kinderen hetzij ultrasnelle hetzij extensieve metaboliseerders waren wat betreft hun vermogen om codeïne in morfine om te zetten.

Kinderen met een verminderde ademhalingsfunctie

Codeïne is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen bij wie de ademhalingsfunctie misschien verminderd is, waaronder neuromusculaire stoornissen, ernstige hart- of ademhalingsaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of longinfecties, meerdere traumata of grote chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van morfinetoxiciteit verergeren.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties (zie rubriek 4.3):

MAO-remmers (en middelen met MAO-remmende werking zoals linezolid, moclobemide en selegiline), vanwege het mogelijke risico op stimulerende of onderdrukkende werking. Vermijd gelijktijdig gebruik van MAO-remmers. Codeïne mag pas twee weken na staken van het gebruik van MAO-remmers gebruikt worden.

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden:

Ademhaling gerelateerd

- Alcohol – verhoogd sedatief en hypotensief effect, verhoogd risico op respiratoire depressie
- Sedatieve antihistaminica - verhoogd sedatief en hypotensief effect, verhoogd risico op respiratoire depressie
- Hypnotica, anxiolytica en andere narcotische analgetica - verhoogd sedatief effect, verhoogd risico op respiratoire depressie

Gastrointestinaal gerelateerd

- Anticholinergica (bijvoorbeeld atropine) – risico van ernstige obstipatie die kan leiden tot paralytische ileus en/of urineretentie
- Metoclopramide en domperidon – antagonistisch effect op de maag-darmactiviteit
- Middelen tegen diarree (bijvoorbeeld loperamide, kaolin) – verhoogd risico op ernstige obstipatie

CZS (centraal zenuwstelsel)gerelateerd

- Anesthetica - verhoogd sedatief en hypotensief effect
- Tricyclische antidepressieva - verhoogd sedatief effect
- Antipsychotica - verhoogd sedatief en hypotensief effect
- Sedativa zoals benzodiazepinen en gerelateerde middelen:
Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege het additieve remmende CZS effect. De dosis en duur van de gelijktijdige behandeling dient beperkt te zijn (zie rubriek 4.4)
- Opioidreceptorantagonisten (bijvoorbeeld buprenorphine, naltrexone, naloxone) kunnen ontwenningsverschijnselen veroorzaken
- Kinidine – verminderd analgetisch effect
- Antihypertensiva – verhoogd hypotensief effect
- Natriumoxybaat – gelijktijdige toediening van codeïne en natriumoxybaat kan een toegenomen onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en/of ademhalingsdepressie en/of hypotensie veroorzaken

Farmacokinetische interacties

- Ciprofloxacine gebruikt als profylaxe bij operaties – vermijd premedicatie met opioïden vanwege mogelijke verlaging van de plasmaconcentratie van ciprofloxacine
- Ritonavir kan de plasmaspiegel van opioïde analgetica zoals codeïne verhogen
- Mexiletine – vertraagde absorptie van mexiletine
- Cimetidine remt het metabolisme van opioïde analgetica waardoor een verhoogde

plasmaconcentratie van codeïne kan ontstaan

Interferentie met laboratorium testen

- Opioiden kunnen interfereren met maagontledigingsonderzoek vanwege vertraging in maagontleding en ze kunnen interfereren met lever-gal beeldvorming met technetium ^{99m}Tc disofenine. Behandeling met opioiden kan mogelijk constrictie van de sfincter van Oddi en verhoogde druk in de galwegen veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bepaalde gegevens over het gebruik van codeïne tijdens de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen zien. Opiaten passeren de placenta. Bij toediening vlak voor de partus kan codeïne ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken. Langdurig gebruik van opiaten kan leiden tot fysieke afhankelijkheid bij de foetus en het optreden van ontwenningssverschijnselen bij de neonat. Dierstudies toonden geen directe schadelijke effecten aan met betrekking tot reproductietoxiciteit. Codeïnefosfaat dient alleen gedurende de zwangerschap gebruikt te worden indien strikt noodzakelijk. Vertraagde maaglediging en een risico op pneumonie kunnen bij de moeder optreden tijdens de bevalling. Toediening moet worden vermeden tijdens de late stadia van de bevalling en tijdens de bevalling van een premature neonat.

Borstvoeding

Codeïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3)

Bij normale therapeutische dosering kunnen codeïne en actieve metabolieten aanwezig zijn in de moedermelk in zeer lage doses en het is onwaarschijnlijk dat dit een ongewenste werking heeft op de zuigeling. Echter indien de patiënt een snelle metaboliseerder is van CYP2D6 kunnen hogere spiegels van de actieve metaboliet morfine aanwezig zijn in de moedermelk en in zeldzame gevallen kan dit resulteren in symptomen van opioïdvergiftiging in de baby wat fataal kan zijn.

Indien symptomen van opioïdvergiftiging bij de moeder of de baby ontwikkelen moeten alle codeïne bevattende middelen worden gestopt en niet-opioïde pijnstillers worden voorgeschreven. In ernstige gevallen dient het voorschrijven van naloxon ter bestrijding van de effecten worden overwogen.

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

Codeïne kan de mentale en fysieke vermogens nodig voor het uitvoeren van potentieel gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines nadelig beïnvloeden. Bijwerkingen zoals verwardheid, slaperigheid, duizeligheid, hallucinaties, wazig of dubbel zien of convulsies kunnen optreden. Het effect van alcohol wordt versterkt met deze combinatie.

Patiënten dienen geadviseerd te worden, indien zulke bijwerkingen optreden, zij niet moeten autorijden, machines bedienen of deelnemen aan activiteiten waarbij zij zichzelf hiermee of anderen in gevaar brengen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens gebruik van codeïnefosfaatabletten. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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)

Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Zelden</i>	anafylactoïde reactie
<i>Niet bekend</i>	symptomen die het gevolg kunnen zijn van histamine afgifte, bijv. huiduitslag, urticaria, pruritus, dyspneu, hyperhidrose, erytheem of overmatig blozen, oedeem
Psychische stoornissen	
<i>Niet bekend</i>	stemming veranderd (dysforie, euforische stemming), depressie, hallucinatie (dingen zien of horen die niet bestaan), rusteloosheid, agitatie, nachtmerrie, verwarde toestand, desoriëntatie, geneesmiddelintolerantie of geneesmiddelafhankelijkheid, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	verwarde toestand, somnolentie, malaise, vertigo, duizeligheid, insult, hoofdpijn, intracraniale druk toegenomen, hypothermie
Oogaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	miose, wazig gezichtsvermogen of diplopie
Hartaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	bradycardie, hartkloppingen, tachycardie
Bloedvataandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	syncope, hypotensie, orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	onderdrukte ademhaling bij hogere dosering
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Gastro-intestinale hypermotiliteit, megacolon (bij chronische colitis ulcerosa)
<i>Niet bekend</i>	constipatie (tevens constipatie bij langdurig gebruik), abdominale pijn, pancreatitis, misselijkheid, braken, droge mond
Lever- en galaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	biliaire koliek
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
<i>Niet bekend</i>	spierijverigheid
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	uretraal spasme, antidiuretisch effect, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	erectiele disfunctie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Niet bekend</i>	verminderde eetlust
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Niet bekend</i>	asthenie, vermoeidheid

Ontwenningverschijnselen: abrupt stoppen kan een ontwenningssyndroom tot gevolg hebben. Symptomen kunnen bestaan uit tremor, slapeloosheid, rusteloosheid, geïrriteerdheid, angst, depressie, anorexie, misselijk, braken, diarree, zweten, tranen, hevige rinitis, geeuwen, pilo-erectie, pupilverwijding, zwakte, koorts, spierkramp, dehydratie, versneld hartritme, versnelde ademhaling en verhoogde bloeddruk. NB – de tolerantie vermindert snel na stoppen met het gebruik, dus een eerder getolereerde dosis kan fataal zijn.

Van regelmatig en langdurig gebruik van codeïne is bekend dat dit leidt tot verslaving en gewenning. Symptomen van rusteloosheid en geïrriteerdheid kunnen optreden na stoppen. Langdurig gebruik van een pijnstiller voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren.

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

De effecten van overdosering worden gepotentieerd door gelijktijdig gebruik van alcohol of psychotrope middelen. De letale dosis bij volwassenen wordt geschat op 0,5-1,0 gram codeïne (overeenkomend met 7-14 mg/kg lichaamsgewicht).

Symptomen:

Onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, inclusief respiratoire depressie, kan ontstaan maar is waarschijnlijk niet ernstig tenzij het samen met andere sedatieve middelen wordt ingenomen (inclusief alcohol) of als de overdosis erg hoog is.

Het trias coma, kleine pupillen en depressie van de ademhaling wordt beschouwd als een indicatie voor opioïdoverdosis met verwijding van de pupillen als er zich hypoxie ontwikkelt.

Misselijkheid en braken zijn vaak voorkomende andere opioïdoverdosissymptomen. Andere opioïdoverdosissymptomen zijn: hypothermie, verwardheid, convulsies, ernstige duizeligheid, ernstige slaperigheid, hypotensie en tachycardie (mogelijk maar niet waarschijnlijk), gespannen of rusteloos, opgewonden, hallucinaties, bradycardie, circulatoir falen, langzame of bemoeilijke ademhaling, ernstige zwakheid, convulsies vooral in baby's en kinderen. Rhabdomyolyse, progressief met nierfalen, is na opioïdoverdosis gerapporteerd.

Behandeling:

Behandeling bestaat uit algemene en ondersteunende maatregelen inclusief een vrije luchtweg en monitoring van de vitale functies tot een stabiele situatie. Overweeg geactiveerde houtskool bij een volwassene binnen een uur na inname van meer dan 350 mg of een kind na inname van meer dan 5 mg/kg. Bij een acute overdosis met respiratoire depressie of coma, is de specifieke opiaatantagonist naloxon geïndiceerd met een van de aanbevolen dosisschema's. Herhaalde toediening kan nodig zijn in een ernstig vergiftigde patiënt, aangezien naloxon een competitieve antagonist is met een korte halfwaardetijd. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden gedurende de eerste vier uren na inname of acht uur als een toedieningsvorm met vertraagde afgifte werd gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opiumalkaloïden en derivaten, ATC-code: R05D A04

Codeïne is een centraal werkende zwakke pijnstillers. Codeïne oefent zijn effect uit via de opioïde μ -receptoren, ofschoon codeïne een lage affiniteit heeft voor deze receptoren; de pijnstillende werking is een gevolg van de conversie van codeïne tot morfine.

Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van hoest en diarree. Codeïne, vooral in combinatie met andere pijnstillers zoals paracetamol, heeft een bewezen doeltreffendheid bij acute nociceptieve pijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Codeïne en zijn zouten worden snel geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en piek plasmaconcentraties worden na ongeveer een uur bereikt. Codeïne wordt gemetaboliseerd door O-en N-demethylatie in de lever tot morfine en norcodeïne. Codeïne en metabolieten worden bijna volledig door de nieren uitgescheiden, voornamelijk als conjugaten met glucuronzuur. De plasma halfwaardetijd is tussen 3 en 4 uur.

Absorptie

Het codeïne wordt goed geresorbeerd. Na orale toediening van codeïne worden maximale plasmaconcentraties na 1 tot 2 uur bereikt.

Verdeling

Codeïne passeert de placenta en gaat over in de moedermelk. De plasma-eiwitbinding van codeïne is 7-25%.

Biotransformatie

Codeïne wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 tot norcodeïne, welke verder geïnactiveerd wordt door glucuronidatie. Ongeveer 10% van de geabsorbeerde codeïne wordt door CYP2D6 gedemethyleerd waarbij morfine gevormd wordt. Morfine wordt onder andere geconverteerd tot de actieve metaboliet morfine-6-glucuronide.

Eliminatie

Codeïne wordt in de lever gemetaboliseerd en voor ongeveer 37% als glucuronide en voor 10% als onveranderd codeïne met de urine uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd is 3-4 uur, bij leverziekten of na overdosering kan dit oplopen tot 6 uur.

Speciale patiënten groepen: CYP2D6 polymorfisme

Ten gevolge van genetische variatie, heeft ongeveer 7% van de blanke bevolking een niet functionerend CYP2D6 enzym. Het pijnstillende effect van codeïne kan in deze patiënten minder zijn omdat er geen morfine gevormd wordt. Daarnaast heeft 1-5% van de blanke bevolking een verhoogde activiteit van het CYP2D6 enzym. Deze patiënten kunnen verhoogde plasmaspiegels van morfine hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.6) en vooral in patiënten met nierinsufficiëntie kunnen bijwerkingen van morfine optreden omdat de actieve metaboliet morfine-6-glucuronide minder wordt uitgescheiden. Toegenomen CYP2D6 enzymactiviteit kan vaker voorkomen in Afrikaanse en Mediterrane bevolkingsgroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen relevante preklinische gegevens voor de voorschrijver die iets toevoegen aan wat al beschreven is in andere rubrieken van deze SmPC.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Cellactose 80 (lactosemonohydraat, cellulose poeder)
Colloidaal watervrij silica
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PVdC//Alu blisterverpakking: 3 jaar

HDPE-container: 4 jaar

Na eerste opening van de HDPE-container: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC/PVdC//Alu blisterverpakking

Bewaren beneden 25 °C. De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

HDPE-container

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Codeïnefosfaat Expharma 10 mg tabletten

30, 60, 90 of 100 tabletten in heldere doorzichtige PVC/PVdC//Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos met bijsluiter.

50, 100 of 250 tabletten in witte ondoorzichtige HDPE-container met PP dop met droogmiddel en veiligheidsring in een kartonnen doos met bijsluiter.

Codeïnefosfaat Expharma 15 mg tabletten

30, 60, 90 of 100 tabletten in heldere doorzichtige PVC/PVdC//Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos met bijsluiter.

50, 100 of 250 tabletten in witte ondoorzichtige HDPE-container met PP dop met droogmiddel en veiligheidsring in een kartonnen doos met bijsluiter.

Codeïnefosfaat Expharma 20 mg tabletten

20, 30, 60, 90 of 100 tabletten in heldere doorzichtige PVC/PVdC//Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos met bijsluiter.

50, 100 of 250 tabletten in witte ondoorzichtige HDPE-container met PP dop met droogmiddel en veiligheidsring in een kartonnen doos met bijsluiter.

Codeïnefosfaat Expharma 30 mg tabletten

30, 60, 90 of 100 tabletten in heldere doorzichtige PVC/PVdC//Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos met bijsluiter.

50, 100 of 250 tabletten in witte ondoorzichtige HDPE-container met PP dop met droogmiddel en veiligheidsring in een kartonnen doos met bijsluiter.

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

ExtractumPharma zrt.
Megyeri út 64
H-1044 Boedapest
Hongarije

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

Codeïnefosfaat Expharma 10 mg tabletten – RVG 123627
Codeïnefosfaat Expharma 15 mg tabletten – RVG 123629
Codeïnefosfaat Expharma 20 mg tabletten – RVG 123630
Codeïnefosfaat Expharma 30 mg tabletten – RVG 123632

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2019

Datum van laatste verlenging: 28 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 14 maart 2024