

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 10 mg, tabletten
Codeïnefosfaat Schmid Pharma 15 mg, tabletten
Codeïnefosfaat Schmid Pharma 20 mg, tabletten
Codeïnefosfaat Schmid Pharma 30 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 10 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 10 mg codeïnefosfaathemihydraat, overeenkomend met 7,37 mg codeïne.

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 15 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 15 mg codeïnefosfaathemihydraat, overeenkomend met 11,05 mg codeïne.

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 20 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 20 mg codeïnefosfaathemihydraat, overeenkomend met 14,73 mg codeïne.

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 30 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 30 mg codeïnefosfaathemihydraat, overeenkomend met 22,10 mg codeïne.

Hulpstof met bekend effect:

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 10 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 29,45 mg lactose (als monohydraat).

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 15 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 44,18 mg lactose (als monohydraat).

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 20 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 58,90 mg lactose (als monohydraat).

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 30 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 88,35 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 10 mg, tabletten:

Witte of bijna witte, biconvexe tablet met ronde vorm (diameter 6 mm), met inscriptie 'COD' over '10' aan één zijde.

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 15 mg, tabletten:

Witte of bijna witte, biconvexe tablet met ronde vorm (diameter 7 mm), met inscriptie 'COD' over '15' aan één zijde.

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 20 mg, tabletten:

Witte of bijna witte, biconvexe tablet met ronde vorm (diameter 8 mm), met inscriptie 'COD' over '20' aan één zijde.

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 30 mg, tabletten:

Witte of bijna witte, biconvexe tablet met ronde vorm (diameter 9 mm), met inscriptie 'COD' over '30' aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Codeïne is geïndiceerd voor:

- behandeling van acute matige pijn die niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals (alleen) paracetamol of ibuprofen bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.
- symptomatische verlichting van diarree na onvoldoende resultaat met loperamide bij volwassenen.
- symptomatische verlichting van niet-productieve hoest bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

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, maar 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.

Pediatrische 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).

Diarree

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 12 tot 18 jaar:

Bij de indicatie diarree is de veiligheid en werkzaamheid van codeïne bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar nog niet vastgesteld. Er kan geen aanbeveling gedaan worden over de dosering.

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).

Hoest

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 12 tot 18 jaar:

De aanbevolen dosering is 15-30 mg drie tot viermaal 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 hoofdpijn (mede vanwege 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 die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6)
- Bij patiënten van wie bekend is dat ze ultrasnelle metabolisatoren zijn van CYP2D6
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers. Er is een mogelijk risico op een stimulerend of

onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).
Codeïne kan 2 weken na het stoppen met MAO-remmers toegediend worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

- 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.
- Astma of een voorgeschiedenis van verminderde ademhalingsfunctie
- 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
Voorzichtigheid is geboden na recente maag-darmoperaties; opioïden kunnen de maag-darmmotiliteit veranderen.
- Acute buikaandoeningen
- Het gebruik van codeïne kan obstipatie veroorzaken. Daarom wordt het aanbevolen 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
Recent na een operatie zijn patiënten vatbaarder voor urineretentie direct veroorzaakt door spasme van de urethrale sfincter en door obstipatie veroorzaakt door codeïne.
- Prostaathypertrofie
- Strictuur 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 en onbehandeld myxoedeem
- Drugsmisbruik of afhankelijkheid (inclusief alcoholisme)
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Oudere patiënten
Zij metaboliseren en elimineren opioïden langzamer dan jongere patiënten (zie rubriek 4.2).
- Langdurig gebruik
De voor- en nadelen moeten regelmatig door de voorschrijvende arts 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 Kaukasische populatie deze deficiëntie kan hebben. Echter, indien de patiënt een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van symptomen van opioïdentoxiciteit, zelfs bij doses die gebruikelijk worden voorgeschreven. Deze patiënten zetten codeïne snel om in morfine, wat leidt tot hogere morfinespiegels in het serum 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 en de verschillende bevolkingsgroepen 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 codeïne met sedativa (zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen) kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Daarom dient het gelijktijdig voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer het gelijktijdig gebruik van codeïne en sedativa niet kan

worden vermeden, 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. Het wordt sterk aanbevolen om 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, waaronder de dood (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 metabolisierders waren in hun vermogen om codeïne in morfine om te zetten.

Kinderen met een verminderde ademhalingsfunctie

Codeïne is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met een verminderde ademhalingsfunctie, neuromusculaire stoornissen, ernstige hart- of ademhalingsstelselaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of longinfecties, meerdere traumata of grote chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van morfinetoxiciteit verergeren.

Lactose

Codeïnefosfaat Schmid Pharma bevat 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 medicijnen met MAO-remmende werking zoals linezolid, moclobemide en selegiline), vanwege het mogelijke risico op een stimulerende of onderdrukkende werking op het centraal zenuwstelsel. 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
- Medicijnen tegen diarree (bijvoorbeeld loperamide, kaolin) – verhoogd risico op ernstige obstipatie

CZS (centraal zenuwstelsel) gerelateerd

- Anesthetica - verhoogd sedatief en hypotensief effect
- Tricyclische antidepressiva - verhoogd sedatief effect
- Antipsychotica – verhoogd sedatief en hypotensief effect
- Sedativa zoals benzodiazepinen en gerelateerde middelen:
Het gelijktijdig gebruik van opioïden en sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde medicijnen, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood vanwege het additieve remmende CZS effect. De dosis en duur van de gelijktijdige behandeling dient beperkt te zijn (zie rubriek 4.4)
- Opioïdreceptorantagonisten (bijvoorbeeld buprenorfine, naltrexon, naloxon) - kunnen ontweningsverschijnselen 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 respiratoire depressie en/of hypotensie veroorzaken

Farmacokinetische interacties

- 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 laboratoriumtesten

- Opioïden kunnen interfereren met maagledigingsonderzoek vanwege vertraging in maaglediging en ze kunnen interfereren met lever-galbeeldvorming met technetium ^{99m}Tc disofenine. Behandeling met opioïden kan mogelijk constrictie van de sfincter van Oddi en verhoogde druk in de galwegen veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Beperkte gegevens over zwangere vrouwen laten geen bewijs voor een verhoogde incidentie van ernstige aangeboren afwijkingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap zien.

Opiaten passeren de placenta. Langdurig gebruik van opiaten kan leiden tot fysieke afhankelijkheid bij de foetus en het optreden van ontwenningsverschijnselen bij de neonat. Dierstudies toonden geen directe schadelijke effecten aan met betrekking tot reproductietoxiciteit. Codeïne dient alleen gedurende de zwangerschap gebruikt te worden indien strikt noodzakelijk.

Toediening van codeïne vlak voor de bevalling kan ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken, evenals vertraagde maaglediging en een risico op pneumonie bij de moeder tijdens de bevalling. Toediening van codeïne moet worden vermeden in de late stadia van de bevalling en tijdens de bevalling van een premature neonat.

Borstvoeding

Codeïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Bij normale therapeutische dosering kunnen codeïne en zijn actieve metaboliet in zeer lage doses aanwezig zijn in de moedermelk. Het is onwaarschijnlijk dat dit een ongewenst effect 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 wat in zeldzame gevallen kan leiden tot symptomen van opioïdvergiftiging in de baby. Dit kan fataal zijn.

Indien er symptomen van opioïdvergiftiging bij de moeder of de baby optreden, 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 te worden overwogen.

Vruchtbaarheid

In dierstudies met konijnen werden bij chronische dosering effecten op spermakwaliteit en mannelijke geslachtsorganen geobserveerd (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van codeïne op menselijke vruchtbaarheid.

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

Codeïne kan de mentale en fysieke vermogens die nodig zijn 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 door codeïne.

Patiënten dienen geadviseerd te worden om geen auto te rijden, machines te besturen of deel te nemen in activiteiten waarbij zij zichzelf of anderen in gevaar brengen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die kunnen optreden tijdens behandeling met codeïne staan in onderstaande tabel.

Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	anafylactische reactie
Niet bekend	symptomen die het gevolg kunnen zijn van histamine-afgifte, b.v. huiduitslag, urticaria, pruritus, dyspneu, hyperhidrose, erytheem of overmatig blozen, oedeem
Psychische stoornissen	
Niet bekend	stemmingswisselingen (dysforie, euforische stemming), depressie, hallucinaties, rusteloosheid, agitatie, nachtmerries, verwardheid, desoriëntatie, codeïnetolerantie of afhankelijkheid, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	
Niet bekend	verwardheid, slaperigheid, malaise, vertigo, duizeligheid, insulten, hoofdpijn, verhoogde intracraniale druk, hypothermie
Oogaandoeningen	
Niet bekend	miose, wazig zien of diplopie
Hartaandoeningen	
Niet bekend	bradycardie, hartkloppingen, tachycardie
Vaatziekten	
Niet bekend	syncope, hypotensie, orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	onderdrukte ademhaling (bij hogere doseringen)
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zelden	gastro-intestinale hypermotiliteit, megacolon (bij chronische colitis ulcerosa)
Niet bekend	constipatie (ook bij langdurig gebruik), abdominale pijn, pancreatitis, misselijkheid, braken, droge mond
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	galkoliek
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	spierstijfheid
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	uretraal spasme, antidiuretisch effect, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Niet bekend	erectiele disfunctie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	verminderde eetlust
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	

Niet bekend	asthenie, vermoeidheid
-------------	------------------------

Ontwenningssverschijnselen

Abrupt stoppen kan leiden tot ontwenningssverschijnselen zoals tremor, slapeloosheid, rusteloosheid, prikkelbaarheid, angst, depressie, anorexie, misselijkheid, braken, diarree, zweten, tranen, ernstige rinitis, gapen, pilo-erectie, pupilverwijding, zwakte, koorts, spierkramp, uitdroging, verhoogde hartslag, versnelde ademhaling en verhoogde bloeddruk. Houd er rekening mee dat de tolerantie snel vermindert na het stoppen met codeïne, dus een eerder getolereerde dosis kan fataal zijn.

Het is bekend dat regelmatig en langdurig gebruik van codeïne leidt tot verslaving en gewenning. Rusteloosheid en prikkelbaarheid kunnen optreden na het 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 optreden maar is waarschijnlijk niet ernstig, tenzij codeïne samen met andere sedatieve middelen wordt ingenomen (waaronder alcohol) of als de overdosis erg hoog is.

Het trias coma, puntvormige pupillen en respiratoire depressie wijzen op een opioïdoverdosis met verwijding van de pupillen indien hypoxie optreedt.

Misselijkheid en braken zijn vaak voorkomende andere symptomen van een opioïdoverdosis. Andere symptomen van een opioïdoverdosis zijn: hypothermie, verwardheid, convulsies, ernstige duizeligheid, ernstige slaperigheid, hypotensie en tachycardie (mogelijk maar niet waarschijnlijk), spanning of rusteloosheid, opwinding, hallucinaties, bradycardie, circulatoire collaps, langzame of moeizame ademhaling, ernstige zwakheid, convulsies vooral in baby's en kinderen. Rabdomyolyse, progressief met nierfalen, is gerapporteerd na een opioïdoverdosis.

Behandeling

De behandeling van een overdosis bestaat uit algemene en ondersteunende maatregelen waaronder het vrijhouden van de luchtweg en het monitoren van de vitale functies totdat een stabiele situatie is bereikt. Overweeg geactiveerde kool: meer dan 350 mg binnen een uur na de inname van codeïne bij een volwassene en meer dan 5 mg/kg lichaamsgewicht na de inname van codeïne bij een kind. Bij een acute overdosis met respiratoire depressie of coma, is de specifieke opiaatantagonist naloxon

geïndiceerd volgens het aanbevolen doseringsschema. Herhaalde toediening kan nodig zijn in een ernstig vergiftigde patiënt, aangezien naloxon een competitieve antagonist is met een korte halfwaardetijd. Patiënten dienen nauw gecontroleerd te worden gedurende de eerste vier uur na de inname van codeïne of acht uur als een toedieningsvorm met verlengde afgifte werd toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Codeïne is een centraal werkende zwakke pijnstiller. Codeïne oefent zijn effect uit via de opioïde μ - receptoren, hoewel het een lage affiniteit heeft voor deze receptoren; de pijnstillende werking is een gevolg van de conversie van codeïne naar morfine. Codeïne heeft een bewezen effectiviteit bij acute nociceptieve pijn, vooral in combinatie met andere pijnstillers zoals paracetamol. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van hoest en diarree.

Het is bekend dat hoest meer is dan een reflex en dat een hersencentrum een belangrijke rol speelt in het controleren van hoest. Hoestonderdrukking wordt veroorzaakt door een directe centrale werking in de medulla. Van codeïne wordt aangenomen dat het een relatief specifieke centrale remmende werking uitoefent op het “hoestcentrum” in de medulla, zonder respiratoire depressie te veroorzaken.

Codeïne verhoogt de druk van de anale sluitspier. Bovendien vermindert codeïne de gastro-intestinale passage. De contacttijd van lumenale vloeistof met mucosale cellen neemt toe, wat resulteert in een toename van de netto intestinale absorptie. Codeïne verhoogt de absorptiesnelheid van de mucosale cellen niet. De verhoogde intestinale absorptie leidt tot een lager ontlastingsvolume en een lagere ontlastingsfrequentie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Codeïne en zijn zouten worden snel geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal. Codeïne vertoont een biologische beschikbaarheid van ongeveer 30-40% na orale toediening en wordt gemetaboliseerd in de lever. Na orale toediening wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt binnen 1-2 uur met een plasmahalfwaardetijd van 2,5-3,5 uur en analgesie die ongeveer 4-6 uur aanhoudt. De vergelijkbare absorptie van orale en rectale doseringsvormen van codeïne suggereert ook dat passieve permeabiliteit het belangrijkste absorptiemechanisme is. Noch dosislineariteits- noch voedsel-effectstudies voor codeïnefosfaat zijn beschikbaar in de literatuur.

Distributie

Codeïne passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

In een farmacokinetische studie namen vrijwilligers die geen comedicaatie gebruikten een orale dosis van 30 mg codeïnefosfaat. De halfwaardetijd van codeïne was $1,47 \pm 0,32$ uur, die van codeïne-6-glucuronide $2,75 \pm 0,79$ uur en die van morfine-3-glucuronide $1,71 \pm 0,51$ uur. De systemische klaring van codeïne was 2280 ± 840 ml/min, de renale klaring van codeïne was $93,8 \pm 29,8$ ml/min en die van codeïne-6-glucuronide was $122 \pm 39,2$ ml/min. De plasma-AUC van codeïne-6-glucuronide was ongeveer 10 keer hoger dan die van codeïne.

De eiwitbinding van codeïne en codeïne-6-glucuronide *in vivo* was respectievelijk $56,1 \pm 2,5\%$ en $34,0 \pm 3,6\%$.

Biotransformatie

Codeïne wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 tot norcodeïne, die verder geïnactiveerd wordt door glucuronidering. Ongeveer 10% van de geabsorbeerde codeïne wordt gedemethyleerd door CYP2D6 waardoor morfine wordt gevormd. Morfine wordt onder andere omgezet in de actieve metabolieten codeïne-6-glucuronide $81,0 \pm 9,3\%$, norcodeïne $2,16 \pm 1,44\%$, morfine $0,56 \pm 0,39\%$, morfine-3-glucuronide $2,10 \pm 1,24\%$, morfine-6-glucuronide $0,80 \pm 0,63\%$ en normorfine $2,44 \pm 2,42\%$. Sommige mensen kunnen codeïne niet via O-dealkylering om zetten in morfine en missen daarom het cytochroom CYP2D6 iso-enzym.

Eliminatie

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

Speciale patiëntgroepen: CYP2D6 polymorfisme

Ongeveer 7% van de Kaukasische populatie heeft een niet-functionerend CYP2D6 enzym, ten gevolge van genetische variatie. Het pijnstillende effect van codeïne kan in deze patiënten verminderd zijn omdat er geen morfine gevormd wordt. Daarnaast heeft 1-5% van de Kaukasische bevolking een verhoogde activiteit van het CYP2D6 enzym. Deze patiënten kunnen verhoogde plasmaspiegels van morfine hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.6). Bijwerkingen van morfine kunnen voornamelijk optreden in patiënten met nierinsufficiëntie, 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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij konijnen veroorzaakte chronische blootstelling aan codeïne sperma-DNA-fragmentatie en slechte

spermakwaliteit, voornamelijk via oxidatieve stress in plaats van activering van caspase 3-afhankelijke apoptose [0,3 maal de maximale dagelijkse dosis voor de mens]. Orale toediening van codeïne resulteerde in testiculaire atrofie en veranderingen in testiculaire histomorfologie, verhoogde testiculaire enzymen en onderdrukking van circulatoir en intratesticulair testosteron [0,3 maal de maximale dagelijkse dosering bij de mens].
De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Aardappelzetmeel
Colloïdaal watervrij silica
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

PVC//Alu blisterverpakking:
2 jaar

HDPE container:
2 jaar
Na eerste opening: 9 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC//Alu blisterverpakking:
30 tabletten

HDPE container:

250 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Schmid Pharma B.V.
Blokweg 8
4761 RA Zevenbergen
Nederland

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

Codeïnefosfaat Schmid Pharma 10 mg, tabletten - RVG 127427
Codeïnefosfaat Schmid Pharma 15 mg, tabletten - RVG 127428
Codeïnefosfaat Schmid Pharma 20 mg, tabletten - RVG 127429
Codeïnefosfaat Schmid Pharma 30 mg, tabletten - RVG 127430

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 19 april 2025