

1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol/Codeïnefosfaat 500 mg/30 mg bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 500 mg/30 mg bruistablet bevat 500 mg paracetamol en 30 mg codeïnefosfaat-hemihydraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 100 mg sorbitol (E420).

Elke tablet bevat 419 mg natrium (komt overeen met 18,20 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet

500 mg/30 mg

Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met afgeronde kanten, effen aan beide zijden. De diameter van elke tablet is ongeveer 26 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paracetamol/Codeïnefosfaat 500 mg/30 mg bruistablet is geïndiceerd voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder) voor verlichting van hevige pijn.

Paracetamol/Codeïnefosfaat 500 mg/30 mg bruistablet is geïndiceerd voor patiënten ouder dan 12 jaar voor de behandeling van acute, matige pijn waarvan wordt verondersteld dat die niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals paracetamol of ibuprofen (alleen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Paracetamol/Codeïnefosfaat 500 mg/30 mg bruistablet dient in de laagste werkzame dosis gedurende de kortste periode te worden gebruikt.

Volwassenen (18 jaar en ouder)

Een tot twee tabletten elke 6 uur tot een maximum van drie doses in 24 uur. In gevallen van ernstigere pijn mag deze dosering echter worden verhoogd tot 8 tabletten per dag (maximumdosering). Gebruik niet meer dan acht tabletten in 24 uur. De maximale totale dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan 4 g per dag; de maximale totale dagelijkse dosis codeïne mag niet hoger zijn dan 240 mg bij volwassenen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten dient de dosis primair te worden gebaseerd op het codeïne-bestanddeel en lichaamsgewicht. De aanbevolen enkelvoudige dosis codeïne is 0,5 – 1 mg/kg lichaamsgewicht/dosis met een maximumdosis codeïne van 60 mg, elke 6 uur indien noodzakelijk tot een maximumdosis van 240 mg per dag.

De maximumdoses van 15 mg/kg lichaamsgewicht/dosis (60 mg/kg lichaamsgewicht/dag) van paracetamol en 1 mg/kg lichaamsgewicht/dosis (4 mg/kg lichaamsgewicht/dag) van codeïne mag niet worden overschreden.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij adolescenten van 12-18 jaar die een tonsillectomie en/of adenoïdectomie ondergaan wegens obstructief slaapapneusyndroom (zie rubriek 4.3).

Adolescenten van 16 tot 18 jaar (>55 kg)

Een tot twee tabletten elke 6 uur tot een maximum van drie doses in 24 uur.

Gebruik niet meer dan 6 tabletten in 24 uur.

Kinderen van 12 tot 15 jaar (40-55 kg)

Eén tablet elke 6 uur tot een maximum van vier doses in 24 uur.

Gebruik niet meer dan 4 tabletten in 24 uur.

Kinderen jonger dan 12 jaar:

Paracetamol/Codeïnefosfaat 500 mg/30 mg bruistablet mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege het risico op opioïdentoxiciteit als gevolg van het variabele en onvoorspelbare metabolisme van codeïne tot morfine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

De aanvangsdosering dient te worden verlaagd tot de helft van de aanbevolen dosering en dient te worden getitreerd naar de behoeften en algehele medische toestand van het individu.

Nierfunctiestoornis

Als paracetamol wordt toegediend aan patiënten met nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen om de dosis te verlagen en het interval tussen opeenvolgende doses te verlengen tot minimaal 6 uur, tenzij een arts anders voorschrijft. Bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring lager dan 10 ml/min) dient het interval tussen twee doses ten minste 8 uur te zijn. Zie de tabel hieronder.

Glomerulaire filtratiesnelheid	Dosis
10-50 ml/min	500 mg elke 6 uur
<10 ml/min	500 mg elke 8 uur

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of het syndroom van Gilbert moet de dosis worden verlaagd of het doseringsinterval worden verlengd. De dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan 2 g/dag, tenzij een arts dit voorschrijft.

Tenzij een arts dit voorschrijft, mag de maximale dagelijkse dosis paracetamol in de volgende situaties niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (tot maximaal 2 g per dag):

- Gewicht van minder dan 50 kg
- Chronisch alcoholisme
- Uitdroging
- Chronische ondervoeding

Wijze van toediening

Orale toediening.

De bruistabletten moeten in ten minste een half glas water (ongeveer 100-125 ml water) worden opgelost. De ontstane oplossing moet onmiddellijk worden opgedronken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bij patiënten met acuut astma, ademhalingsdepressie, acuut alcoholisme, hoofdletsel, verhoogde intracraniale druk en na galwegoperatie.

Bij alle pediatrische patiënten (0-18 jaar) die een tonsillectomie en/of adenoïdectomie ondergaan wegens obstructief slaapapneusyndroom, vanwege een verhoogde 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 zij ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn.

Bij patiënten die momenteel een behandeling met een monoamineoxidaseremmer krijgen of binnen 14 dagen na het stoppen daarvan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onder de volgende omstandigheden dient paracetamol met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.2 waar van toepassing):

- Leverfunctiestoornis
- Chronisch alcoholisme
- Nierfunctiestoornis ($GFR \leq 50$ ml/min)
- Syndroom van Gilbert (familiale, niet-hemolytische geelzucht)
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die invloed hebben op de leverfunctie
- Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie
- Hemolytische anemie
- Glutathiondeficiëntie
- Uitdroging
- Chronische ondervoeding
- Gewicht van minder dan 50 kg
- Ouderen

Paracetamol/Codeïnefosfaat Accord 500 mg/30 mg bruistablet dient na een zorgvuldige beoordeling van de baten en risico's te worden gebruikt in het geval van:

- Afhankelijkheid van opioïden
- Chronische constipatie
- Verminderd bewustzijn
- Aangetaste ademhalingsfunctie en chronische obstructieve luchtwegziekte

CYP2D6-metabolisme

Codeïne wordt door het leverenzym CYP2D6 gemetaboliseerd tot morfine, de actieve metaboliet. Bij patiënten met een tekort aan dit enzym of bij wie dit enzym geheel ontbreekt, wordt er geen adequaat pijnstillend effect verkregen. Schattingen leren dat deze deficiëntie mogelijk bij tot 7% van de witte bevolking voorkomt. Wanneer de patiënt echter een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïdentoxiciteit, zelfs bij de gebruikelijk

voorgeschreven doses. Deze patiënten zetten codeïne snel om in morfine, wat leidt tot hogere morfinegehalten in serum dan verwacht.

Algemene symptomen van opioïdentoxiciteit zijn onder meer misselijkheid, braken, constipatie, gebrek aan eetlust, slaperigheid, ondiepe ademhaling, kleine pupillen en verwardheid. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn.

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

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

Risico's bij gelijktijdig gebruik van opioïden en benzodiazepinen:

Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder codeïne, met benzodiazepinen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van opioïden en benzodiazepinen te worden gereserveerd voor gebruik bij patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties inadequaats zijn.

Indien er wordt besloten om codeïne gelijktijdig met benzodiazepinen voor te schrijven, dienen de laagste effectieve doseringen en minimale duur van gelijktijdig gebruik te worden voorgeschreven, en dienen de patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van sedatie en ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Risico's bij gelijktijdig gebruik van opioïden en alcohol:

Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder codeïne, met alcohol kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Postoperatief gebruik bij kinderen

Er is in de gepubliceerde literatuur gemeld dat codeïne, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, leidde tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen, waaronder 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 verstoorde ademhalingsfunctie

Codeïne wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, onder wie kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van morfinetoxiciteit verergeren.

Paracetamol/Codeïnefosfaat Accord 500 mg/30 mg bruistablet dient bij bepaalde patiënten met voorzichtigheid te worden toegediend, zoals patiënten met verminderde hart-, lever- of nierfunctie, en in gevallen van goedaardige prostaathyperplasie, urethrastenose, bijnierinsufficiëntie (ziekte van Addison), hypothyreoïdie, multiële sclerose, chronische colitis ulcerosa, galblaasaandoeningen en ziekten die gepaard gaan met verminderde ademhalingscapaciteit, zoals emfyseem, kyfoscoliose en ernstige obesitas.

Dit product dient uitsluitend met grote voorzorg te worden gebruikt bij patiënten van wie de aandoening kan worden verergerd door opioïden, zoals patiënten die CZS-onderdrukkende geneesmiddelen gebruiken, patiënten met prostaathypertrofie en patiënten met inflammatoire of obstructieve darmstoornissen.

Voorzorg is ook geboden indien er langdurige therapie wordt overwogen.

Uitgebreid gebruik van pijnstillers om hoofdpijnen of migraines te verlichten, met name in hoge doses, kan hoofdpijnen opwekken die niet met verhoogde doses van het geneesmiddel mogen worden behandeld. In zulke gevallen mag de pijnstiller niet zonder medisch advies worden voortgezet.

Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met convulsieve stoornissen.

Voorzorg is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met een ernstige nier- of ernstige leverfunctiestoornis. De gevaren van overdosering zijn groter bij patiënten met alcoholische leverziekte. Bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring lager dan 10 ml/min) dient het interval tussen twee doses te worden verlengd (minimaal 8 uur). Zie rubriek 4.2.

Hepatotoxiciteit kan met paracetamol zelfs optreden bij therapeutische doses, na een korte behandelingsduur en bij patiënten zonder eerdere leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met onderliggende gevoeligheid voor acetylsalicylzuur en/of voor niet-steroïde ontstekingsremmende middelen (NSAID's).

Patiënten dient te worden geadviseerd om de aanbevolen dosis niet te overschrijven en niet tegelijkertijd andere producten in te nemen die paracetamol bevatten.

Codeïne heeft een primair potentieel voor afhankelijkheid. Tolerantie, psychische en fysieke afhankelijkheid (verslaving) ontwikkelen zich bij langdurig gebruik van hoge doses, met ontweningsverschijnselen, zoals rusteloosheid en prikkelbaarheid, na plotseling stoppen met het geneesmiddel. Er bestaat kruistolerantie met andere opioïden. Er kunnen snelle terugvallen worden verwacht bij patiënten met bestaande opiaatafhankelijkheid (onder wie patiënten in remissie). Na langdurige behandelingen moet de toediening geleidelijk worden afgebouwd.

Er zijn meldingen geweest van geneesmiddelmisbruik met codeïne, waaronder gevallen bij kinderen en adolescenten. Voorzichtigheid wordt in het bijzonder aanbevolen voor gebruik bij kinderen, adolescenten, jongvolwassenen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddel- en/of alcoholmisbruik.

De baten-risicoverhouding van voortgezet gebruik dient regelmatig door de voorschrijver te worden beoordeeld.

Bij patiënten die een cholecystectomie hebben gehad, kan codeïne acute buikpijn in verband met de galwegen of alvleesklier opwekken, die doorgaans optreedt met afwijkende resultaten van laboratoriumonderzoek, wat duidt op een spasme van de sfincter van Oddi. Paracetamol/Codeïnefosfaat Accord 500 mg/30 mg bruistablet is gecontra-indiceerd voor gebruik bij deze patiënten. Rubriek 4.3.

Indien de patiënt een productieve hoest heeft, kan codeïne het ophoesten belemmeren.

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van dit geneesmiddel, met name ademhalingsdepressie. Zij lijden ook vaker aan hypertrofie, prostaatobstructie en leeftijdgebonden nierfunctiestoornis en hebben een hogere kans op bijwerkingen als gevolg van door opioïden geïnduceerde urineretentie.

Ouderen:

De aanvangsdosering dient te worden verlaagd tot de helft van de aanbevolen dosering. Deze kan later worden verhoogd op basis van de tolerantie en behoeften van de patiënt. Zie rubriek 4.2.

Voorzichtigheid moet worden betracht als paracetamol gelijktijdig wordt toegediend met flucloxacilline vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met hoge anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, sepsis, ondervoeding en andere aandoeningen die glutathiondeficiëntie veroorzaken (bijv. chronisch alcoholisme), en aan patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Zorgvuldige monitoring wordt aanbevolen, waaronder bepaling van 5-oxoprolin in de urine.

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoprolin in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 419 mg natrium per dosis, overeenkomend met 21% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium. De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 2 g van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium. Paracetamol/Codeïnefosfaat Accord 500 mg/30 mg bruistablet wordt beschouwd als een product met een hoog natriumgehalte. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden bij mensen die een zoutarm dieet volgen.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat ook 100 mg sorbitol in elke bruistablet. Houd rekening met het additieve effect van gelijktijdig toegediende andere producten die sorbitol (of fructose) bevatten en van voedsel dat sorbitol (of fructose) bevat. Het gehalte aan sorbitol in orale geneesmiddelen kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van andere, gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Paracetamol

Paracetamol kan de eliminatiehalfwaardetijd van chlooramfenicol verlengen. Orale anticonceptiemiddelen kunnen de klaringssnelheid ervan verhogen.

De snelheid van absorptie van paracetamol kan door metoclopramide of domperidon worden verhoogd. De absorptie van paracetamol wordt door cholestyramine verlaagd. Cholestyramine mag niet binnen één uur worden gegeven indien er een maximaal pijnstillend effect dient te worden verkregen.

Chelerende hars kan bij gelijktijdige inname de absorptie van paracetamol in de darmen verminderen en de werkzaamheid mogelijk verminderen. Indien mogelijk moet er over het algemeen een interval van meer dan 2 uur tussen het innemen van de hars en het innemen van paracetamol worden aangehouden.

Het risico van paracetamoltoxiciteit kan verhoogd zijn bij patiënten die andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken of geneesmiddelen die microsomale leverenzymen induceren, zoals anti-epileptica (zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine), rifampicine en alcohol.

Paracetamol kan het risico van bloeding verhogen bij patiënten die warfarine, antivitaminen K en andere coumarinen gebruiken. Deze patiënten dienen te worden gecontroleerd op juiste coagulatie en bloedingscomplicaties.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer paracetamol gelijktijdig wordt gebruikt met flucloxacilline, omdat gelijktijdig gebruik in verband is gebracht met metabole acidose met hoge anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, met name bij patiënten met risicofactoren hiervoor (zie rubriek 4.4).

Behandeling met paracetamol kan de analyse van bloedurinezuur met behulp van de fosfowolframzuurmethode verstoren. Behandeling met paracetamol kan de analyse van bloedglucose verstoren wanneer de concentraties abnormaal hoog zijn.

Benzodiazepinen en opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het additieve CZS-onderdrukkende effect. Beperk de dosering en de duur van het gelijktijdige van benzodiazepinen en opioïden (zie rubriek 4.4).

Alcohol en opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van alcohol en opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het additieve CZS-onderdrukkende effect. Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Codeïne

Monoamineoxidaseremmers (MAOI's)

Gelijktijdige toediening van MAOI's kan de effecten op het centraal zenuwstelsel en andere bijwerkingen met onvoorspelbare hevigheid verergeren. Codeïne dient niet te worden gebruikt bij patiënten die momenteel een behandeling met een monoamineoxidaseremmer krijgen of binnen 14 dagen na het stoppen daarvan. Zie rubriek 4.3.

Tricyclische antidepressiva

Een door codeïne geïnduceerde ademhalingsdepressie kan door tricyclische antidepressiva worden versterkt.

Antiperistaltische middelen tegen diarree

Gelijktijdig gebruik van codeïne met antiperistaltische middelen tegen diarree kan het risico van hevige constipatie en CZS-depressie verhogen.

Afgeraden combinaties met codeïne

Morfineagonisten-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine): Verminderd pijnstillend effect als gevolg van competitieve receptorblokkering, met een risico van onthoudingssyndroom.

Naltrexon:

Risico van verminderd pijnstillend effect. Indien nodig dienen de doses van het morfinederivaat te worden verhoogd.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:

Patiënten die andere narcotische pijnstillers, hoestprikkeldepressende middelen, bloeddrukverlagende middelen, antihistaminen, antipsychotica, middelen tegen angst, benzodiazepinen, barbituraten, methadon of andere CZS-onderdrukkende middelen (waaronder alcohol) gelijktijdig met dit codeïne-bevattende geneesmiddel krijgen, kunnen additieve CZS-depressie vertonen, waaronder een verhoogd risico op ademhalingsdepressie.

CYP2D6-remmers

Codeïne wordt door het leverenzym CYP2D6 gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet morfine. Geneesmiddelen die de CYP2D6-activiteit remmen, kunnen het pijnstillende effect van codeïne verminderen. Patiënten die codeïne en matige tot krachtige CYP2D6-remmers (zoals kinidine, fluoxetine,

paroxetine, bupropion, cinacalcet, methadon) gebruiken, dienen adequaat gecontroleerd te worden op verminderde werkzaamheid en onthoudingsverschijnselen en -symptomen. Indien nodig dient een aanpassing van de behandeling te worden overwogen.

CYP3A4-inductoren

Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit induceren, kunnen het pijnstillende effect van codeïne verminderen. Patiënten die codeïne en CYP3A4-inductoren (zoals rifampine) gebruiken, dienen adequaat gecontroleerd te worden op verminderde werkzaamheid en onthoudingsverschijnselen en -symptomen. Indien nodig dient een aanpassing van de behandeling te worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Paracetamol

Een grote hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen wijst uit dat er geen toxiciteit is die leidt tot aangeboren afwijkingen of toxiciteit voor de foetus of neonat. Epidemiologische studies naar neurologische ontwikkeling bij kinderen die in utero aan paracetamol blootgesteld werden, tonen geen doorslaggevende resultaten.

Codeïne

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van codeïne tijdens de zwangerschap bij de mens. Opiaten passeren de placenta. Codeïne kan bij pasgeborenen ademhalingsdepressie en ontwenningsyndroom veroorzaken. Toediening van codeïne vlak voor de bevalling kan ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken, een vertraagde maaglediging en een risico op longontsteking bij de moeder tijdens de bevalling. Codeïne mag niet worden gebruikt tijdens de late stadia van de bevalling en tijdens de bevalling van een premature pasgeborene.

Borstvoeding

Paracetamol/Codeïnefosfaat Accord 500 mg/30 mg bruistablet is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Codeïne en paracetamol worden uitgescheiden in de moedermelk.

Codeïne wordt door cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) gedeeltelijk gemetaboliseerd tot morfine, die in de moedermelk wordt uitgescheiden. Indien moeders die borstvoeding geven ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn, kunnen er hoge gehalten morfine in hun moedermelk aanwezig zijn. Dit kan leiden tot symptomen van opioïdentoxiciteit bij zowel de moeder als het kind dat borstvoeding krijgt. Zelfs bij therapeutische doses kunnen levensbedreigende bijwerkingen of overlijden van neonaten optreden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen bekende effecten van paracetamol/codeïnefosfaat op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Paracetamol/Codeïnefosfaat Accord 500 mg/30 mg bruistablet kan sufheid, verstoringen van visueel-motorische coördinatie en gezichtsscherpte veroorzaken, wat beperkend werkt op het mentale en/of fysieke vermogen dat vereist is om mogelijk gevaarlijke taken uit te voeren, zoals het besturen van voertuigen of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Gemelde bijwerkingen lijken bij ambulante patiënten uitgesprokener dan bij niet-ambulante patiënten en enkele van deze effecten kunnen verlicht worden als de patiënt gaat liggen.

De frequenties zijn volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), inclusief geïsoleerde meldingen, en niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Codeïne:

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, sedatie, hoofdpijn	Verwardheid, epileptische aanval, slaperigheid Oog
Oogaandoeningen		Miose, visueel-motorische coördinatie en gezichtsscherpte kan op een dosisafhankelijke manier nadelig worden beïnvloed bij hogere doses of bij bijzonder gevoelige patiënten.
Psychische stoornissen	Dysforie, euforie	Verwarde toestand, langdurig gebruik brengt ook het risico van geneesmiddelaafhankelijkheid met zich mee.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Kortademigheid	Ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn	Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, rash, urticaria	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid
Bloedvataandoeningen		Hypotensie

Paracetamol:

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en stelselaandoeningen		Bloedplaatjesstoornissen, stamcelstoornissen, Bloeddyscrasie	Trombocytopenie Leukopenie Neutropenie Hemolytische anemie Agranulocytose	Anemie
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid met inbegrip van huiduitslag (met uitzondering van		anafylactische shock, angio-oedeem

		angio-oedeem)		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Tremor NAO hoofdpijn NAO		Vertigo
Oogaandoeningen		Abnormaal zicht		
Psychische aandoeningen		Depressie NAO, verwarring, hallucinaties		
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Oedeem van de larynx Bronchospasme (waarschijnlijker bij astmapatiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAID's)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Bloeding NAO, buikpijn NAO, diarree NAO, misselijkheid, braken		Effecten op het maagdarmsstelsel
Huid- en onder-huidaandoeningen		Zweten, purpura, angio-oedeem	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huid-reacties zijn gemeld. Erytheem, urticaria, rash	Toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose. fixed-drugruptie
Nier- en urineweg-aandoeningen			Steriele pyurie (troebele urine) en bijwerkingen op de nieren	
Hart-aandoeningen		Oedeem		
Lever- en gal-aandoeningen		Leverfunctie abnormaal, leverfalen, lever-necrose, geelzucht.	Hepatotoxiciteit	Cytolytische hepatitis, die kan leiden tot acuut leverfalen
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen		Duizeligheid (met uitzondering van vertigo), malaise, pyrexie sedatie, geneesmiddel interactie NAO.	Overgevoeligheid reactie (die onderbreking van de behandeling vereist)	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties		Overdosering en vergiftiging		
Voedings- en stofwisselings-aandoeningen			Hypoglykemie	Pyroglutaminezuuracidose, bij patiënten met predisponerende factoren voor glutathiondepletie,

				Metabole acidose met verhoogde anion gap
--	--	--	--	--

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Metabole acidose met verhoogde anion gap

Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten

Codeïne kan ademhalingsdepressie veroorzaken, met name bij overdosering en bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie (zie rubriek 4.9).

Leverschade in combinatie met therapeutisch gebruik van paracetamol is gedocumenteerd. De meeste gevallen traden in combinatie met chronisch alcoholmisbruik op.

Het is bekend dat regelmatig langdurig gebruik van codeïne leidt tot verslaving en dat er symptomen van rusteloosheid en prikkelbaarheid kunnen optreden wanneer de behandeling wordt gestopt.

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](http://www.lareb.nl). Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Codeïne:

De effecten van overdosering van codeïne zullen worden versterkt bij gelijktijdig gebruik van alcohol en psychotrope middelen.

Symptomen

Er kan onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, met inbegrip van ademhalingsdepressie, optreden maar dit zal waarschijnlijk niet ernstig zijn, tenzij er tegelijkertijd andere sedativa, zoals alcohol, zijn ingenomen of als de overdosering zeer groot is. De pupillen kunnen van het formaat van speldenknoppen zijn. Misselijkheid en braken komen vaak voor. Hypotensie, rash, pruritus, ataxie, longoedeem (zeldzamer) zijn mogelijk.

Het innemen van zeer hoge doses kan leiden tot aanvankelijke excitatie, angst, slapeloosheid gevolgd door sufheid in bepaalde gevallen, areflexie die voortschrijdt tot stupor of coma, hoofdpijn, miose, veranderingen in de bloeddruk, ritmestoornissen, droge mond, overgevoeligheidsreacties, koude klamme huid, bradycardie, tachycardie, convulsies, aandoeningen van het maagdarmsstelsel, misselijkheid, braken en ademhalingsdepressie.

Ernstige intoxicatie kan leiden tot apneu, circulatoire collaps, hartstilstand en overlijden.

Behandeling

Beademing: Deze moet algemeen symptomatisch zijn en ondersteunende maatregelen omvatten, inclusief het vrijhouden van de luchtwegen en het controleren van de vitale functies tot de patiënt stabiel is.

Overweeg actieve kool als een volwassene zich presenteert binnen één uur na inname van meer dan 350 mg, of een kind na inname van meer dan 5 mg/kg.

Geef naloxon als er sprake is van coma of ademhalingsdepressie. Naloxon is een competitieve antagonist en heeft een korte halfwaardetijd, zodat hoge en herhaalde doses vereist kunnen zijn voor een ernstig

vergiftigde patiënt. Observeer de patiënt gedurende minstens 4 uur na inname, of 8 uur als een preparaat met vertraagde afgifte werd ingenomen.

Paracetamol:

Overdosering van paracetamol kan leiden tot leverschade die fataal kan zijn.

Symptomen

Symptomen verschijnen over het algemeen binnen de eerste 24 uur en kunnen omvatten: misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid en buikpijn, of patiënten kunnen asymptomatisch zijn.

Overdosering van paracetamol kan levercelnecrose veroorzaken die waarschijnlijk volledige en irreversibele necrose kan veroorzaken, leidend tot hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose, gedissemineerde intravasculaire coagulatie en encefalopathie die kan leiden tot coma en overlijden. Tegelijkertijd worden verhoogde gehalten levertransaminasen (ASAT, ALAT), lactaathydrogenase en bilirubine waargenomen, samen met verhoogde gehalten protrombine die 12 tot 48 uur na toediening kunnen optreden.

Leverschade is waarschijnlijk bij patiënten die meer dan de aanbevolen hoeveelheden paracetamol hebben ingenomen. Het wordt verondersteld dat overmatige hoeveelheden toxische metaboliet irreversibel aan leverweefsel worden gebonden.

Sommige patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op leverschade door paracetamoltoxiciteit.

Risicofactoren zijn onder meer:

- Patiënten met leverziekte
- Oudere patiënten
- Jonge kinderen
- Patiënten die langdurig worden behandeld met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren.
- Patiënten die regelmatig meer dan aanbevolen hoeveelheden ethanol consumeren
- Patiënten met glutathiondepletie, bijvoorbeeld met eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, hongerlijden, cachexie

Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose kunnen zich ook ontwikkelen.

Er zijn ook hartritmestoornissen en pancreatitis gemeld.

Noodprocedure

Onmiddellijk overbrengen naar het ziekenhuis.

Afname van bloedmonster om de aanvankelijke concentratie paracetamol in plasma te bepalen. In het geval van een enkelvoudige acute overdosering dient de concentratie paracetamol in plasma 4 uur na inname te worden gemeten. Toediening van actieve kool dient te worden overwogen indien de overdosering van paracetamol in het afgelopen uur is ingenomen.

Het antidotum N-acetylcysteïne dient zo snel mogelijk te worden toegediend in overeenstemming met nationale behandelingsrichtlijnen.

Symptomatische behandeling dient ingesteld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïden in combinatie met niet-opioïde pijnstillers, codeïne en paracetamol

ATC-code: N02 AJ06

Paracetamol is een pijnstiller die perifeer werkt, waarschijnlijk door impulsopwekking te blokkeren bij de bradykinine-gevoelige chemoreceptoren die pijn oproepen. Hoewel het een prostaglandinesynthetaseremmer is, lijkt het synthetasesysteem in het CZS in plaats van in de periferie er gevoeliger voor te zijn. Dit kan verklaren waarom paracetamol geen noemenswaardige ontstekingsremmende werking heeft. Paracetamol vertoont ook koortsremmende werking.

Codeïne is een zwak, centraal werkend analgeticum. Codeïne oefent zijn effect uit via de μ -opioïdereceptoren, hoewel codeïne een lage affiniteit heeft voor deze receptoren. Het pijnstillende effect is een gevolg van de omzetting in morfine. Codeïne, vooral in combinatie met andere analgetica zoals paracetamol, heeft een bewezen doeltreffendheid bij acute nociceptieve pijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van twee bruistabletten (dat wil zeggen een dosis paracetamol van 1000 mg en codeïnefosfaat van 60 mg) waren de maximale plasmaconcentraties van paracetamol en codeïne respectievelijk 20,4 $\mu\text{g/ml}$ en 218,8 ng/ml. De gemiddelde tijden tot maximale plasmaconcentraties waren 0,34 uur voor paracetamol en 0,42 uur voor codeïne.

De gemiddelde AUC voor de tien uur na toediening was 50,0 $\mu\text{g.ml}^{-1}\cdot\text{h}$ voor paracetamol en 450,0 ng.ml⁻¹.h voor codeïne.

De biologische beschikbaarheden van als combinatie toegediend paracetamol en codeïne zijn vergelijkbaar met die wanneer ze afzonderlijk worden gegeven.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar voor paracetamol op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.

Paracetamol en codeïne bleken in conventionele genotoxiciteitsanalyses niet genotoxisch. Er zijn geen aanvullende relevante niet-klinische gegevens over paracetamol en codeïne die iets toevoegen aan de informatie die in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken wordt gegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur (E330)
Sorbitol (E420)
Natriumbicarbonaat (E500 (II))
Povidon (E1201)
Simeticon
Natriumcarbonaat (E500 (I))
Natriumsacharine (E954)
Polyethyleenglycol (E1521)

Sterkte 500 mg/30 mg

Citroensmaak (bevat maismaltodextrine, acaciagom (Arabische gom, E414), natuurlijke geur- en smaakstoffen, aromapreparaten, aromastoffen, alfa-tocoferol (E307))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Surlyn-strip (effen op 4ply-papier gebaseerde gelamineerde stripfolie 50 gsm buitenzijde papier/12 gsm PE-extrusie / 9 µ aluminium / 23 gsm surlyn binnenzijde) verpakkingen {Surlyn is een copolymeer van ethyleen en methacrylzuur, dat als verpakkingsmateriaal wordt gebruikt}: met: 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28, 30, 32, 36, 40, 50, 60, 90 en 100 tabletten

Voor Frankrijk: 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Accord Healthcare
Winthontlaan 200
3526 KV
Utrecht
Nederland

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

RVG 130241

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 21 januari

2025