

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 30mg codeïnefosfaathemihydraat en 500mg paracetamol

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat minder dan 23 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Paracetamol/Codeine Teva filmomhulde tabletten zijn witte, ovale, biconvexe tabletten met afmetingen 8,5 x 17mm, gemerkt met '5 3' aan één kant met een breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Voor de verlichting van matige tot ernstige pijn bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

Codeïne is geïndiceerd voor patiënten ouder dan 12 jaar voor de behandeling van acute matige pijn die niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals paracetamol of ibuprofen (alleen).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

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 om een arts te raadplegen.

*Volwassenen ouder dan 18 jaar:* Eén of twee tabletten niet frequenter dan om de 4 uur, met een maximum van 8 tabletten per 24 uur.

*Maximale dagdosis:*

- De maximale dagdosis van paracetamol mag niet meer dan 4000 mg bedragen.

- De maximale enkelvoudige dosis is 1000 mg (2 tabletten).

*Ouderen:* Dezelfde dosisaanbevelingen als bij volwassenen; een lagere dosis kan echter vereist zijn. Zie waarschuwingen.

#### *Nierinsufficiëntie*

In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis verlaagd worden:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10 – 50 ml/min	Eén Paracetamol/Codeine Teva 500 mg / 30 mg tablet om de 6 uur
< 10 ml/min	Eén Paracetamol/Codeine Teva 500 mg / 30 mg tablet om de 8 uur

#### *Leverinsufficiëntie*

Paracetamol moet met voorzichtigheid worden gebruikt in geval van leverinsufficiëntie.

#### *Chronisch alcoholisme*

Chronisch alcoholverbruik kan de toxiciteitsdrempel van paracetamol verlagen. Bij deze patiënten moet het tijdsinterval tussen 2 dosissen minimum 8 uur zijn. Er mag niet meer dan 2 g paracetamol per dag worden ingenomen.

#### *Pediatrische patiënten:*

*Adolescenten ≥16 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg:*

Eén of twee tabletten niet frequenter dan om de 6 uur, met een maximum van 8 tabletten per 24 uur.

*Kinderen van 12 tot 15 jaar:* Eén tablet niet frequenter dan om de 6 uur, met een maximum van 4 tabletten per 24 uur.

*Kinderen jonger dan 12 jaar:* Codeïne mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar omwille van het risico op opioïde toxiciteit als gevolg van de variabele en onvoorspelbare omzetting van codeïne in morfine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Wijze van toediening

Paracetamol/Codeine Teva filmomhulde tabletten zijn bestemd voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Bij alle pediatrische patiënten (0-18 jaar) die een tonsillectomie en/of adenoïdectomie ondergaan voor obstructief slaapapnoesyndroom omwille van het verhoogde risico op de ontwikkeling van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen (zie rubriek 4.4).
- Bij vrouwen wanneer ze borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).
- Bij patiënten van wie bekend is dat ze ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn.

Aandoeningen waarbij morfine en opioïden gecontra-indiceerd zijn bijv.:

- Acut astma
- Ademhalingsdepressie
- Acut alcoholisme
- Leverfalen
- Hoofdletsels

- Verhoogde intracraniale druk
- Na galwegchirurgie
- Behandeling met monoamineoxidase (MAO)-remmers, gelijktijdig of binnen de 14 dagen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van Paracetamol/Codeine Teva en sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa voorbehouden worden voor patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als de beslissing genomen wordt om Paracetamol/Codeine Teva gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis gebruikt worden, en de duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun verzorgers te informeren om te letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose 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.

De toediening van dosissen hoger dan de aanbevolen dosis biedt een risico op ernstige leverschade. Behandeling met een antidotum moet zo snel mogelijk toegediend worden (zie rubriek 4.9).

Bij chronische toediening kunnen tolerantie en ook fysieke en psychologische afhankelijkheid optreden.

Bij langdurig gebruik van analgetica (> 3 maanden) met inname om de 2 dagen of vaker, kan hoofdpijn ontstaan of verergeren. Hoofdpijn die veroorzaakt is door overmatig gebruik van pijnstillers (MOH – *medication-overuse headache*) mag niet behandeld worden door de dosis te verhogen. In dergelijke gevallen moet het gebruik van analgetica in overleg met de arts worden gestaakt.

Plotselinge stopzetting na langdurig gebruik van hoge dosissen en incorrect gebruik van analgetica kan leiden tot hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, zenuwachtigheid en vegetatieve symptomen. Deze ontwenningssverschijnselen verdwijnen binnen enkele dagen. Tot dan moet de verdere inname van analgetica vermeden worden en de inname mag niet hernomen worden zonder medisch advies.

Paracetamol/codeïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met:

- opioïdafhankelijkheid
- hypothyreoïdie
- prostaathypertrofie
- bijnierschorsinsufficiëntie
- ernstige hepatische hemolytische anemie

Paracetamol/codeïne moet met uiterste voorzichtigheid en in verlaagde dosissen gebruikt worden bij patiënten met:

- een ernstig verstoorde nierfunctie.
- een verstoorde leverfunctie of alcoholisme.
- ondervoede of gedehydrateerde patiënten.

#### CYP2D6-metabolisme

Codeïne wordt door het leverenzym CYP2D6 gemetaboliseerd tot morfine, zijn actieve metaboliet. Bij een patiënt met een tekort of een volledig gebrek aan dit enzym, zal geen adequaat analgetisch effect worden bereikt. Uit schattingen blijkt dat tot 7% van de Kaukasische bevolking deze deficiëntie kan hebben. Als de patiënt echter een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs in de courant voorgeschreven dosissen. Deze patiënten zetten codeïne snel om in morfine, wat resulteert in hogere serummorfinespiegels dan verwacht.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit omvatten verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, kleine pupillen, misselijkheid, braken, constipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kan dit bestaan uit symptomen van circulatoire en respiratoire depressie, wat levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn.

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

Bevolkingsgroep	Prevalentie %
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afro-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%

#### Postoperatief gebruik bij kinderen

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

#### Kinderen met een verminderde ademhalingsfunctie

Codeïne is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen bij wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, met inbegrip van neuromusculaire stoornissen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of longinfecties, multipale traumata of uitgebreide chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van morfine-toxiciteit verergeren.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het product wordt toegediend aan patiënten bij wie de aandoening verergerd kan zijn door opioïden, in het bijzonder ouderen, die gevoelig kunnen zijn voor hun centrale en gastro-intestinale effecten, patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het centraal zenuwstelsel kunnen onderdrukken, patiënten met prostaathypertrofie en patiënten met inflammatoire of obstructieve darmstoornissen. Voorzichtigheid is ook geboden indien een langdurige behandeling overwogen wordt.

De patiënten moeten het advies krijgen om de aanbevolen dosis niet te overschrijden en geen andere paracetamol-bevattende geneesmiddelen gelijktijdig in te nemen.

De risico's en voordelen van het voortgezet gebruik moeten regelmatig geëvalueerd worden door de voorschrijver.

#### Natrium

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opoiden met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De volgende combinaties met Paracetamol/Codeine Teva moeten vermeden worden: kinidine.

De volgende combinaties met Paracetamol/Codeine Teva kunnen een dosisaanpassing vereisen: neuroleptica, antidepressiva, warfarine, enzyminducerende geneesmiddelen zoals sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine), rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoclopramide, colestyramine en chlooramfenicol.

Gelijktijdig gebruik van alcohol moet vermeden worden.

#### Codeïne

Farmacokinetische interacties:

Codeïne is waarschijnlijk actief via het codeïne dat O-demethylatie ondergaat tot morfine via het enzym CYP2D6. Deze bio-activering wordt geremd door bepaalde geneesmiddelen, bijv. kinidine, terbinafine, bepaalde antidepressiva en neuroleptica enz. Deze geneesmiddelen werken bijgevolg het effect van codeïne tegen. Deze interactie werd gedocumenteerd in studies bij gezonde proefpersonen en/of pilotstudies bij patiënten.

Directe studies zijn uitgevoerd met kinidine, dat een zeer sterke remmer van CYP2D6 is, en deze combinatie moet bijgevolg vermeden worden.

Neuroleptica en antidepressiva hebben ook een remmend effect op CYP2D6, wat betekent dat deze combinaties een dosisaanpassing kunnen vereisen.

Enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, barbituraten, verschillende anti-epileptica, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), enz. kunnen leiden tot lagere plasmaconcentraties van morfine (zie ook interactie met paracetamol hieronder).

#### Paracetamol

Farmacodynamische interacties:

Het anticoagulerend effect van warfarine en andere coumarines kan versterkt zijn door regelmatig gebruik van paracetamol met een verhoogd risico op bloedingen. Het effect kan reeds optreden in dagdosissen van 2000 mg na 3 dagen. Incidentele inname heeft geen significant effect op de bloedingsneiging. Verhoogde monitoring van de INR-waarden moet uitgevoerd worden tijdens de hele duur van de combinatietherapie en na stopzetting ervan.

**Farmacokinetische interacties:**

Het gebruik van stoffen die de leverenzymen induceren, zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), kan de hepatotoxiciteit van paracetamol versterken omwille van een toegenomen en snellere vorming van toxische metabolieten. Bijgevolg is voorzichtigheid vereist in geval van gelijktijdig gebruik van enzyminducerende stoffen.

Probenecid halveert bijna de klaring van paracetamol door zijn conjugatie met glucuronzuur te remmen. Dit betekent wellicht dat de dosis van paracetamol gehalveerd kan worden wanneer het wordt toegediend samen met probenecid.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die de maaglediging versnellen, zoals metoclopramide of domperidon, versnelt de absorptie en de werkingssnelheid van paracetamol.

De absorptie van paracetamol is verminderd door colestyramine. Colestyramine mag niet binnen een uur na toediening van paracetamol worden toegediend indien een maximaal analgetisch effect moet verkregen worden.

Paracetamol kan de farmacokinetiek van chlooramfenicol beïnvloeden. Bijgevolg wordt een analyse van chlooramfenicol in het plasma aanbevolen in geval van combinatietherapie met chlooramfenicol voor injectie.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

#### *Codeine*

Paracetamol/Codeine Teva moet met voorzichtigheid gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat de codeïne metabolieten passeren doorheen de placentabarrière.

Ademhalingsdepressie is gemeld bij neonaten in samenhang met het gebruik van codeïne tijdens de bevalling.

Ontwenningsverschijnselen zijn gemeld bij baby's die geboren werden van moeders die regelmatig paracetamol/codeïne gebruikten tijdens de zwangerschap.

#### *Paracetamol*

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt erop dat Paracetamol/Codeine Teva niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch noodzakelijk is, maar in de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke duur en in de laagst mogelijke frequentie.

### Borstvoeding

#### *Codeine*

Dit product is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding omwille van de codeïne-component (zie rubriek 4.3).

In normale therapeutische dosissen kunnen codeïne en zijn actieve metaboliet in zeer lage dosissen aanwezig zijn in de moedermelk en het is onwaarschijnlijk dat dit een nadelig effect heeft op het kind dat borstvoeding krijgt. Indien de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder van CYP2D6 is, kunnen hogere spiegels van de actieve metaboliet, morfine, aanwezig zijn in de moedermelk en in zeer zeldzame gevallen kan dit resulteren in symptomen van opioïde toxiciteit bij de zuigeling, wat fataal kan zijn.

#### *Paracetamol*

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk maar niet in klinisch significante hoeveelheden.

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

Patiënten moeten het advies krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen als ze last hebben van duizeligheid of sedatie.

### **4.8 Bijwerkingen**

Codeïne kan typische opioïde effecten veroorzaken waaronder constipatie, misselijkheid, braken, duizeligheid, ijlhoofdigheid, verwardheid, sufheid en urineretentie. De frequentie en de ernst hangen af van de dosering, de behandelingsduur en de individuele gevoeligheid. Tolerantie en afhankelijkheid kunnen voorkomen, vooral bij langdurig gebruik van hoge dosissen codeïne.

- Het is bekend dat regelmatig langdurig gebruik van codeïne leidt tot verslaving en tolerantie. Symptomen van rusteloosheid en prikkelbaarheid kunnen zich voordoen wanneer de behandeling wordt gestopt.

- Langdurig gebruik van een pijnstiller voor hoofdpijn, kan de hoofdpijn verslechteren.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt geklasseerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### **Bijwerkingen**

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> Zelden	Trombocytopenie, hemolytische anemie, agranulocytose, leukopenie
Zeer zelden	Pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b> Zelden	Allergische reacties
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> Niet bekend	Metabole acidose met verhoogde anion gap
<b>Psychische stoornissen</b> Zelden	Slaapstoornissen

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Vaak  Soms	Sufheid, hoofdpijn  Duizeligheid
<b>Oogaandoeningen</b> Soms	Visusstoornissen
<b>Bloedvataandoeningen</b> Vaak	Aanvallen van transpiratie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> Zelden	Kortademigheid
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b> Vaak  Soms	Misselijkheid, constipatie, braken  Monddroogte
<b>Lever- en galaandoeningen</b> Zelden  Zeer zelden	Hepatotoxiciteit, leverschade die kan leiden tot leverfalen  Acute pancreatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Zelden	Rash, urticaria, erytheem
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Zeer zelden	Nierschade (kan optreden bij langdurige behandeling)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> Vaak	Vermoeidheid

#### 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.

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

### Codeïne

De effecten van codeïne overdosering zullen versterkt zijn door gelijktijdige inname van alcohol en psychotrope farmaca.

### *Symptomen*

Depressie van het centraal zenuwstelsel, waaronder ademhalingsdepressie, kan zich ontwikkelen maar zal waarschijnlijk niet ernstig zijn, tenzij andere sedatieve middelen gelijktijdig worden ingenomen, waaronder alcohol, of in geval van massieve overdosering. De pupillen kunnen vernauwd zijn; misselijkheid en braken komen vaak voor. Hypotensie en tachycardie zijn mogelijk maar onwaarschijnlijk.

### *Behandeling*

De behandeling moet algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen omvatten, zoals een open luchtweg instellen en monitoring van de vitale tekenen totdat 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 coma of ademhalingsdepressie aanwezig is. Naloxon is een competitieve antagonist en heeft een korte halfwaardetijd; bijgevolg kunnen hoge en herhaalde dosissen nodig zijn bij een ernstige geïntoxiceerde patiënt. Observeer de patiënt gedurende minstens 4 uur na inname, of 8 uur als een preparaat met vertraagde afgifte werd ingenomen.

### Paracetamol

Onmiddellijk medisch advies moet ingewonnen worden in geval van overdosering omwille van het risico op irreversibele leverschade.

### *Symptomen*

De symptomen van paracetamol overdosering die binnen de eerste 24 uur optreden, zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en buikpijn. Teken van leverschade kunnen zich manifesteren 12 tot 48 uur na inname en kunnen tot uiting komen door een verhoogde protrombinetijd, die een betrouwbare indicator is van een verslechterende leverfunctie. Afwijkingen in het glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen zich voordoen. In geval van ernstige intoxicatie echter, kan leverfalen evolueren tot encefalopathie, bloeding, hypoglykemie, hersenoedeem, coma en overlijden.

Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, sterk gesuggereerd door lendenpijn, hematurie en proteïnurie, kan zich ontwikkelen zelfs in afwezigheid van ernstige leverschade.

Hartaritmieën en pancreatitis zijn gemeld.

Leverbeschade is waarschijnlijk bij volwassenen die 10g of meer paracetamol hebben ingenomen. Acute of chronische inname van paracetamol boven de aanbevolen dosis kan leiden tot leverschade, vooral als de patiënt risicofactoren heeft.

#### Risicofactoren

a) Als de patiënt gelijktijdig langdurig wordt behandeld met carbamazepine, fenobarbiton, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere leverenzym-inducerende geneesmiddelen.

Of

b) regelmatig meer dan de aanbevolen hoeveelheden alcohol verbruikt.

Of

c) waarschijnlijk glutathiondepletie heeft bijv. als gevolg van eetstoornissen, cystische fibrose, HIV-infectie, uithongering, cachexie.

Er wordt aangenomen dat overdreven hoeveelheden van de toxische metaboliet (gewoonlijk adequaat ontgift wanneer normale dosissen van paracetamol worden ingenomen) irreversibel gebonden worden aan het leverweefsel.

#### Behandeling

Onmiddellijke behandeling is essentieel bij de behandeling van paracetamol overdosering. Ondanks het ontbreken van significante vroegtijdige symptomen, moet de patiënt dringend verwezen worden naar een ziekenhuis voor onmiddellijke behandeling. De symptomen kunnen beperkt zijn tot misselijkheid en braken en kunnen niet de ernst van de overdosering of het risico op orgaanschade weerspiegelen.

Behandeling met actieve kool moet overwogen worden als de overdosering binnen 1 uur werd ingenomen. De plasmaconcentraties van paracetamol moeten gemeten worden 4 uur of langer na inname (eerdere concentratiebepalingen zijn onbetrouwbaar).

Elke patiënt die ongeveer 7,5 g of meer paracetamol heeft ingenomen tijdens de voorbije 4 uur, moet een maagspoeling ondergaan. De plasmaconcentraties van paracetamol moeten gemeten worden 4 uur of langer na inname (eerdere concentratiebepalingen zijn onbetrouwbaar).

Behandeling met N-acetylcysteïne is mogelijk tot 24 uur na inname van paracetamol; het maximale beschermende effect wordt echter bereikt tot 8 uur na inname.

Indien nodig moet de patiënt intraveneus N-acetylcysteïne krijgen, in overeenstemming met het vastgestelde dosisschema. Als braken geen probleem is, kan oraal methionine een geschikt alternatief zijn voor afgelegen gebieden, buiten een ziekenhuis. Algemene ondersteunende maatregelen moeten beschikbaar zijn.

De behandeling van patiënten die consulteren met ernstige leverfunctiestoornissen langer dan 24 uur na inname, moet besproken worden met het Antigifcentrum of een levereenheid.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, Opioïden in combinatie met niet-opioïde analgetica.  
ATC-code: N02AJ06

Paracetamol heeft zowel analgetische als antipyretische effecten. Het heeft echter geen anti-inflammatoir effect. Het mechanisme van de analgetische werking werd niet volledig bepaald. De belangrijkste werking van paracetamol is de remming van cyclo-oxygenase, een enzym dat belangrijk is voor de prostagladinesynthese. Cyclo-oxygenase in het centraal zenuwstelsel is gevoeliger voor paracetamol dan perifere cyclo-oxygenase en dit verklaart waarom paracetamol een antipyretische en pijnstillende werkzaamheid heeft. Paracetamol werkt waarschijnlijk antipyretisch door een centrale werking op de hittestregulerende centra in de hypothalamus.

Codeïne is een zwak, centraal werkend analgeticum. Codeïne oefent zijn effect uit via de  $\mu$ -opioidreceptoren, hoewel codeïne een lage affiniteit heeft voor deze receptoren; zijn analgetisch effect is een gevolg van de conversie tot morfine. Codeïne, vooral in combinatie met andere analgetica zoals paracetamol, heeft een bewezen doeltreffendheid bij acute noiceptieve pijn.

Codeïnefosfaat wordt gebruikt voor de behandeling van hoest en zijn deprimerende werking op het CZS. Codeïne kan het effect van andere analgetica versterken.

Codeïne is veel minder krachtig dan morfine en is niet geschikt tegen ernstige pijn, zelfs in de hoogst verdraagbare dosissen. Het veroorzaakt geen aanzienlijke ademhalingsdepressie maar heeft hoeststillende effecten.

Codeïne verschilt van morfine in die zin dat codeïne bij normaal medisch gebruik niet vaak geassocieerd wordt met ernstige afhankelijkheid en hoge dosissen veroorzaken eerder excitatie dan depressie. Codeïne heeft een lage affiniteit voor de opioidreceptoren. Het analgetisch effect van codeïne zou te wijten zijn aan de biotransformatie tot morfine.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Paracetamol

#### Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. De piekplasmaconcentraties worden bereikt na 30 minuten tot 2 uur.

#### Distributie

Paracetamol wordt snel verdeeld door alle weefsels. De concentraties zijn vergelijkbaar in bloed, speeksel en plasma. Het distributievolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg lichaamsgewicht. In therapeutische dosissen is de eiwitbinding verwaarloosbaar.

#### Biotransformatie

Bij volwassenen wordt paracetamol gemetaboliseerd in de lever via twee belangrijke metabole pathways: glucuronzuur- (~60 %) en zwavelzuur- (~35 %) conjugaten. De tweede pathway is snel verzadigd bij hogere dosissen dan de therapeutische dosis. Een minder belangrijke route, gekatalyseerd door cytochroom P450, resulteert in de vorming van een tussenproduct (N-acetyl-p-benzoquinoneimine) dat onder normale omstandigheden snel ontgift wordt door glutathion en uitgescheiden wordt in de urine, na conjugatie met cysteïne (~3 %) en mercaptopurinezuur. Bij neonaten en kinderen < 12 jaar is sulfaatconjugatie de belangrijkste eliminatieweg en glucuronidatie is lager dan bij volwassenen. De totale eliminatie bij kinderen is vergelijkbaar met deze bij volwassenen, omwille van een hogere capaciteit tot sulfaatconjugatie.

#### Eliminatie

De eliminatie van paracetamol gebeurt voornamelijk via de urine. 90% van de ingenomen dosis wordt binnen de 24 uur uitgescheiden via de nieren, hoofdzakelijk als glucuronide (60 tot 80 %) en sulfaat (20 tot

30%) conjugaten. Minder dan 5% wordt uitgescheiden in ongewijzigde vorm. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

In geval van nier- of leverinsufficiëntie, na overdosering, en bij neonaten is de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol verlengd. Het maximale effect is equivalent met de plasmaconcentratie.

In gevallen van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en zijn metabolieten vertraagd.

Bij oudere patiënten is het conjugatievermogen niet gewijzigd.

### Codeïnefosfaat

#### Absorptie

Codeïnefosfaat wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus. Maximale plasmaspiegels worden waargenomen na ongeveer 2 uur.

#### Distributie

De plasmaconcentratie na toediening van een enkele dosis van 30 mg codeïnefosfaat is ongeveer 0,25 µmol/l.

#### Biotransformatie

Codeïnefosfaat wordt gemetaboliseerd in de lever. Ongeveer 10% van de toegediende dosis wordt omgezet in morfine, dat vermoedelijk verantwoordelijk is voor het effect.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is 3,5 uur. Codeïnefosfaat wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren als inactieve metabolieten. Twee derden hiervan wordt uitgescheiden in 6 uur. Het effect blijft 4-6 uur aanhouden.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Codeïnefosfaat heeft een log-lineaire kinetiek in de eliminatiefase.

Iets minder dan 10% van de bevolking is niet in staat om codeïne om te zetten in morfine. Dit is de reden waarom deze individuen geen baat zullen hebben bij het codeïnegehalte in de tabletten.

Oudere patiënten kunnen codeïne trager metaboliseren dan jongere personen. Dosisaanpassing kan overwogen worden.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Povidon K29/K32

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Talk

Natriumcroscarmellose  
Copovidon (25.2-30.8)  
Microkristallijne cellulose

*Tabletomhulling:*

Hypromellose (E464)  
Macrogol (E1521)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte PVC/Aluminium blisterverpakkingen  
Of witte PVC/Aluminium/PET/papieren kindveilige blisterverpakkingen  
Of witte HDPE tablettencontainers met een witte PP kindveilige schroefdop.

*Verpakkingsgrootten:*

Blisterverpakkingen: 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50, 90 en 100 filmomhulde tabletten

Tablettencontainers: 50, 100 en 200 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

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

Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30 mg : BE537680 (PVC/Aluminium blisterverpakkingen)

Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30 mg : BE537697 (PVC/Aluminium/PET/papieren kindveilige blisterverpakkingen)

Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30 mg: BE537715 (witte HDPE tablettencontainers met een witte PP kindveilige schroefdop)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/01/2019.

Datum van laatste verlenging : 02/08/2023.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 01/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2025