1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Toularynx Codeine 11,49 mg/15 ml Siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

15 ml siroop bevat 11,49 mg codeïne fosfaat hemihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect: sucrose (13 g/15 ml), ethanol (E1510) (390 mg/15 ml), propyleenglycol (E1520) (87 mg/15 ml), benzoëzuur (E210) (30 mg/15 ml), natriumbenzoaat (E211) (26 mg /15 ml) en benzylalcohol (E1519) (1 mg/15 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van droge hoest.

Toularynx Codeine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De fles is voorzien van een kindveilige sluiting en de verpakking bevat een maatbekertje van 30 ml.

Dosering

Volwassenen: 15 à 30 ml, 3 à 4 maal per dag; maximaal 150 ml per 24 uur.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 12 jaar: 15 à 30 ml, 3 à 4 maal per dag; maximaal 150 ml per 24 uur.

Kinderen jonger dan 12 jaar: Codeïne is gecontra-indiceerd voor kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.3).

Kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar: Codeïne is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 12 jaar tot 18 jaar die een verminderde ademhalingsfunctie hebben (zie rubriek 4.4).

Kinderen: 1 mg per kg per dag, te verdelen over 4 doses.

De laatste dosis wordt best genomen vlak voor het slapengaan en mag verdubbeld worden.

Behandelingsduur:

Deze behandeling is symptomatisch. Toularynx Codeine mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen.
- Astmatische hoest en ademhalingsinsufficiëntie in om het even welke graad.
- Bij vrouwen tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Bij patiënten van wie bekend is dat ze ultrasnelle metaboliseerders zijn van CYP2D6.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Een productieve hoest is een basiselement in het bronchopulmonair verdedigingsmechanisme. Een hoestremmend middel is daarom bij een dergelijke hoest niet aangewezen. Andere aandoeningen die met hoest gepaard gaan, (astma, intrabronchiale verstopping, endobronchiale ziekten) vereisen een aangepaste behandeling.
- Gelijktijdig gebruik van alcohol wordt afgeraden.
- Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid):
  Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Toularynx Codeine kunnen tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornissen (opioid use disorders – OUD's) optreden. Herhaald gebruik van Toularynx Codeine kan leiden tot OUD's. Een hogere dosering en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op OUD's verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Toularynx Codeine kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (bij ouders of broers/zussen) van middelengebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische aandoeningen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OUD's.
  De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van de risico's en tekenen van OUD's, zoals beschreven in de bijsluiter. Als deze tekenen zich voordoen, dient de patiënt contact op te nemen met hun arts.
  Bij patiënten die tekenen en symptomen van OUD ervaren en/of drugszoekend gedrag vertonen, kan beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen) en raadpleging van een verslavingsspecialist noodzakelijk zijn.
  Een verlengd gebruik in hoge dosis van preparaten op basis van codeïne kan leiden tot verslaving. Deze zal zwakker zijn dan bij andere opiaten; euforie en sedatie zijn minder uitgesproken dan bij morfine.
- Risico bij gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen:
  Gelijktijdig gebruik van Toularynx Codeine en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Omwille van deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze kalmerende geneesmiddelen voorbehouden worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer een beslissing wordt gemaakt om Toularynx Codeine gelijktijdig voor te schrijven met kalmerende geneesmiddelen, moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt, en moet de behandelingsduur zo kort als mogelijk zijn.
  De patiënten moeten van nabij worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun hulpverleners te informeren zodat ze zich bewust zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).
- Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen:
  Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSA bij opioïdengebruik is

dosisafhankelijk. Overweeg bij patiënten die tekenen van CSA vertonen de totale opioïddosering te verlagen.

- Lever- en galaandoeningen:
  Codeïne kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt. Codeïne moet daarom met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.
- Personen die last hebben van constipatie moeten er rekening mee houden dat codeïne deze problemen kan verergeren.
- Toularynx Codeine bevat max. 13 g sucrose per 15 ml. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Toularynx Codeine bevat max. 390 mg alcohol (ethanol) per 15 ml. De hoeveelheid per 15 ml in dit geneesmiddel komt overeen met max. 10 ml bier of 4 ml wijn. Het is onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel invloed heeft op volwassenen en jongeren. Kinderen merken waarschijnlijk niets van de alcohol in dit geneesmiddel, maar jonge kinderen zouden misschien slaperig kunnen worden. Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven en bij alcoholisme.
- Toularynx Codeine bevat 87 mg propyleenglycol per 15 ml.
- Toularynx Codeine bevat 30 mg benzoëzuur in elke 15 ml.
- Toularynx Codeine bevat max. 26 mg natriumbenzoaat per 15 ml.
- Toularynx Codeine bevat 1 mg benzylalcohol in elke 15 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij zwangere vrouwen, bij vrouwen die borstvoeding geven en bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).
- 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. Indien de patiënt echter een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïdentoxiciteit, zelfs bij doses die gebruikelijk worden voorgeschreven. Deze patiënten zetten codeïne snel om in morfine, hetgeen leidt tot morfinegehaltes in het serum die hoger zijn dan verwacht. Algemene symptomen van opioïdentoxiciteit bestaan uit verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, kleine pupillen, misselijkheid, braken, constipatie en geen eetlust. In ernstige gevallen kunnen ze symptomen omvatten van circulatoire en respiratoire depressie, wat levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn.

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

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%

Pediatrische patiënten

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen en gabapentinoïden:
Gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, hypotensie, coma en de dood omwille van het additieve onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4). Dit is ook van toepassing op alcohol, pijnstillers, antitussiva met centrale werking, opiaten, barbituraten, bepaalde antihistaminica, fenothiazines en MAO-remmers.
Dergelijke associaties zijn te vermijden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, moeten er rekening mee houden dat deze siroop alcohol en benzylalcohol bevat. Vermits aangetoond is dat zwakke doses codeïne de placenta passeren, is het raadzaam geen siroop op basis van codeïne te gebruiken tijdens het eerste trimester van de zwangerschap of tijdens de laatste weken voor de bevalling. Gedurende de overige maanden kan Toularynx Codeine gebruikt worden, indien het voordeel opweegt tegen het potentieel risico voor de foetus.

Borstvoeding

Codeïne is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).
Bij normale therapeutische doses kunnen codeïne en zijn actieve metaboliet in zeer kleine doses aanwezig zijn in de moedermelk. Het is onwaarschijnlijk dat dit een nadelig effect heeft op de met moedermelk gevoede zuigeling. Indien de patiënt een ultrasnelle metaboliseerder is van CYP2D6, kunnen echter hogere gehaltes van de actieve metaboliet, morfine, aanwezig zijn in de moedermelk en kunnen ze in zeer zeldzame gevallen leiden tot symptomen van opioïdentoxiciteit bij de zuigeling, wat fataal kan zijn.

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

Gebruik van dit geneesmiddel kan aanleiding geven tot slaperigheid, vooral in combinatie met alcohol.

4.8. Bijwerkingen

Bij correct gebruik in de aangegeven dosering heeft dit geneesmiddel weinig bijwerkingen.
Volgende effecten kunnen optreden:

- Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo.
- Maagdarmstelselaandoeningen: nausea, braken, constipatie, pancreatitis (frequentie niet bekend).
- Lever- en galaandoeningen: sfincter van Oddi-disfunctie (frequentie niet bekend).
- Zenuwstelselaandoeningen: sedatie, convulsies (bij kleine kinderen).
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: bij hoge dosissen is ademhalingsdepressie mogelijk.
- Huid- en onderhuid aandoeningen: allergische huidreacties.

Geneesmiddelafhankelijkheid:
Herhaald gebruik van Toularynx Codeine kan zelfs bij therapeutische doses tot geneesmiddelafhankelijkheid leiden. Het risico op geneesmiddelafhankelijkheid kan variëren naargelang van de individuele risicofactoren van de patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).
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: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, E-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9. Overdosering

Maximale dosis codeïne:	Volwassenen:	30 mg/keer
		120 mg/dag
	Kinderen:	1 mg/kg/dag

Door onvoorzichtigheid of vergissing kan een te grote hoeveelheid ingenomen worden, vooral door kinderen; ernstige intoxicaties bij kinderen werden vastgesteld bij accidentele innames van 5 mg/kg lichaamsgewicht.
Symptomen: Ademhalingsdepressie, vertigo, nausea, sedatie, huiduitslag, hypotensie, coma, collaps, en, in zeldzame gevallen, longoedeem en stuipen (bij kinderen).
Antidotum:

Naloxone:	Volwassenen:	0,4 - 2 mg IV, te herhalen om de 2 à 3 minuten, tot verbetering van de symptomen optreedt.
	Kinderen:	0,01 mg - 0,03 mg per kg lichaamsgewicht, IV, te herhalen indien nodig.

Symptomatische behandeling: Inname stopzetten; ondersteuning van de ademhaling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitussiva, ATC-code: R05DA04.

Codeïne, het werkzame bestanddeel van Toularynx Codeine is een natuurlijk alkaloïde van opium met minder centraal deprimerende werking dan morfine. Het is een krachtig antitussivum met centrale werking, dat de hoest inhibeert door onderdrukking van het hoestcentrum. Codeïne heeft eveneens analgetische en constiperende eigenschappen. Bij langdurig gebruik en/of hoge dosissen kan afhankelijkheid optreden.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Codeïne wordt oraal goed geresorbeerd. Zijn werking wordt reeds merkbaar na 15 tot 30 minuten, bereikt een maximum na 1 à 2 uur, en houdt 3 à 4 uur aan.
Ongeveer 25 % wordt aan plasma-eiwitten gebonden. In de lever treedt metabolisatie op, voornamelijk door O en N-demethylatie, met vorming van morfine en norcodeïne.
Codeïne en zijn metabolieten worden renaal uitgescheiden, voornamelijk onder de vorm van glucuronzuurconjugaten.
Bij volwassenen bedraagt de plasmahalfwaardetijd ongeveer 4 uur. Codeïne passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tolubalsem siroop (bevat natriumbenzoaat (E211) en sucrose) – Benzoëzuur (E210) – Glycerol (E422) - Ethanol (E1510) – Aroma (bevat propyleenglycol (E1520) en benzylalcohol (E1519)) – Suikerstroop (bevat sucrose) - Ascorbinezuur - Wijnsteenzuur - Gezuiverd water

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3,5 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C), in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Glazen fles met 180 ml siroop voorzien van een kindveilige sluiting uit polypropyleen of polypropyleen/polyethyleen met een polyethyleen inlage, geleverd met maatbekertje van 30 ml.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
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

Laboratoria QUALIPHAR N.V./ S.A. - Rijksweg 9 - 2880 Bornem - België

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 maart 1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2026