

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DAFALGAN CODEÏNE 500 mg/30 mg, bruistabletten
DAFALGAN CODEÏNE 500 mg/30 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol en 30 mg codeïnefosfaathemihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke bruistablet bevat 385 mg natrium, 30 mg aspartaam (E951), 300 mg sorbitol (E420) en 58,50 mg natriumbenzoaat (E211).

Elke bruistablet bevat 5 mg glucose, 5 mg fructose, 4 mg sucrose en sporen van sulfieten (SO₂) in het aroma.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

De bruistablet is een platte witte tablet met een breukstreep, gegraveerd met een schuine rand.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De filmomhulde tablet is een witte, biconvexe, langwerpige filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DAFALGAN CODEÏNE is geïndiceerd voor de behandeling van acute matige pijn die niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals alleen paracetamol of alleen ibuprofen.

DAFALGAN CODEÏNE is geïndiceerd voor patiënten ouder dan 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

DAFALGAN CODEÏNE moet zo kort mogelijk worden gebruikt in de laagste werkzame dosis. 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.

Dosering

Volwassenen en adolescenten (lichaamsgewicht > 50 kg):

1 à 2 tabletten per inname, naargelang de ernst van de pijn en de respons van de patiënt. Deze dosis mag tot driemaal daags worden genomen, met een interval van niet minder dan 6 uur.

De maximale dagelijkse dosis van 8 tabletten per 24 uur mag niet worden overschreden.

Voor volwassenen die minder dan 50 kg wegen wordt de maximale dagelijkse dosis bepaald in functie van het lichaamsgewicht; de maximale dagelijkse dosis mag 60 mg / kg / per 24 uur paracetamol niet overschrijden.

Pediatrische patiënten:

Adolescenten van 12 tot 18 jaar oud en met een lichaamsgewicht van 33 tot 50 kg:

De dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht, namelijk 0,5-1 mg / kg codeïne en 15 mg / kg paracetamol per inname.

De aanbevolen dosis voor kinderen vanaf 12 jaar is 1 tablet per inname. Deze dosis mag tot viermaal daags worden genomen, naargelang de ernst van de pijn en de respons van de patiënt, met een interval van niet minder dan 6 uur.

De maximale dagelijkse dosis mag 60 mg / kg paracetamol en 240 mg codeïne per 24 uur niet overschrijden.

Kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht < 33 kg:

DAFALGAN CODEÏNE is niet geschikt voor toediening aan kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht < 33 kg. Codeïne mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege het risico op opioïde toxiciteit ten gevolge van de variabele en onvoorspelbare omzetting van codeïne in morfine (zie de rubrieken 4.3 en 4.4). Bovendien is DAFALGAN CODEÏNE niet geschikt voor toediening aan kinderen met een lichaamsgewicht < 33 kg.

Bejaarde patiënten:

Bejaarde patiënten kunnen een verhoogde gevoeligheid hebben voor opioïde analgetica en daardoor een verhoogd risico lopen op opioïde-gerelateerde bijwerkingen. Bij bejaarde patiënten moet een aanvangsdosis worden gebruikt die lager is dan de gebruikelijke dosis voor volwassenen en wordt aangepast aan de tolerantie en de individuele behoeften van de patiënt.

Bovendien moet er rekening mee worden gehouden dat nier- en leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij bejaarde patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie verhoogt het risico op accumulatie van paracetamol en codeïne. Bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie moet het minimuminterval tussen elke toediening worden aangepast volgens het volgende schema

Creatinineklaring	Dosisinterval
kl 10 tot > 50 ml/min.	6 uur
kl < 10 ml/min.	8 uur

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie verhoogt het risico op accumulatie van paracetamol en codeïne.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet de dosis worden verlaagd of het dosisinterval worden verlengd. De maximale dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (met een maximum van **2 g/dag**) in de volgende gevallen:

- volwassenen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg;
- patiënten met een actieve chronische of gecompenseerde leverziekte, en met name met lichte tot matige leverinsufficiëntie;
- syndroom van Gilbert (familiaire hyperbilirubinemie);
- chronisch alcoholisme;
- chronische ondervoeding (lage leverglutathionreserves);
- uitdroging.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet een verlaging van de dosis codeïne worden overwogen.

Wijze van toediening

Bruistabletten: de tabletten in een glas water oplossen. Niet kauwen of inslikken zonder op te lossen.

Filmomhulde tabletten: de tabletten met een glas water zonder kauwen doorslikken.

Doelen en stopzetting van de behandeling

Vóór aanvang van de behandeling met DAFALGAN CODEÏNE dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet meer met codeïne hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij uitblijven van adequate

pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

DAFALGAN CODEÏNE mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

4.3 Contra-indicaties

DAFALGAN CODEÏNE is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- Overgevoeligheid voor paracetamol, voor codeïne of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of fenacetine;
- Nierinsufficiëntie of ernstige hepatocellulaire insufficiëntie;
- Bewezen ademhalingsinsufficiëntie;
- Acute astma;
- Niet toedienen aan kinderen jonger dan 12 jaar;
- De herhaalde toediening van paracetamol is gecontra-indiceerd bij patiënten met anemie of hart-, long-, nier- of leveraandoeningen;
- Bij alle pediatrie patiënten (0-18 jaar) die een tonsillectomie en/of adenoïdectomie ondergaan wegens het obstructieve slaapapneusyndroom, vanwege het verhoogde risico op het ontwikkelen 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van alcoholhoudende dranken gedurende de behandeling wordt formeel afgeraden.

Waarschuwingen ten gevolge van de aanwezigheid van paracetamol:

- Net als bij elk pijnstillend middel moet de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden en moet de duur strikt beperkt blijven tot de duur van de symptomen, omdat niet volledig uitgesloten is dat paracetamol een rol speelt in de ontwikkeling van analgeticanefropathie.
- Langdurig of frequent gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn voor de gezondheid.
- De maximale dosis mag in geen geval worden overschreden. Om het risico van overdosering te voorkomen, mogen geen andere producten die paracetamol bevatten gelijktijdig worden ingenomen.
- Inname van een veelvoud van de dagelijkse dosis in één keer kan ernstige leverschade veroorzaken; er is niet altijd sprake van bewustzijnsverlies. Het is echter noodzakelijk onmiddellijk medische hulp te raadplegen wegens het risico op onomkeerbare leverschade (zie rubriek 4.9).
- Paracetamol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij aanwezigheid van de volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit kunnen verlagen. De dosering moet worden aangepast en de maximale dagelijkse dosis mag bij deze patiënten absoluut niet worden overschreden (zie rubriek 4.2):
 - Lichte tot matige leverinsufficiëntie;
 - Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 50 ml/min.). Toediening van paracetamol aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan tot een ophoping van geconjugeerde verbindingen leiden;
 - Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD-deficiëntie) (kan leiden tot hemolytische anemie);
 - Chronisch alcoholisme, de overmatige consumptie van alcohol (3 of meer alcoholische dranken per dag);
 - Anorexia, boulimie of cachexie, chronische ondervoeding (lage leverglutathionreserves);
 - Uitdroging, hypovolemie;
 - Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden. Het risico op hepatotoxiciteit kan groter zijn bij patiënten die enzyminductoren zoals barbituraten en anti-epileptica gebruiken (zie rubriek 4.5). In deze gevallen kan de ophoping van toxische metabolieten van paracetamol leveraandoeningen verergeren of veroorzaken.
- Paracetamol kan ernstige huidreacties veroorzaken, zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die dodelijk

kunnen zijn. Patiënten moeten worden gewezen op de waarschuwingssignalen van deze ernstige huidreacties en het gebruik van het geneesmiddel moet worden stopgezet als uitslag of andere tekenen van overgevoeligheid optreden.

- Bij kinderen en adolescenten die met 60 mg/kg paracetamol per dag worden behandeld, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd, tenzij het middel niet werkzaam is.
- In geval van acute koorts of tekenen van secundaire infectie of aanhoudende klachten moet een arts worden geraadpleegd.

Metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA)

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstig nierfalen en sepsis of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiontekort (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-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Waarschuwingen ten gevolge van de aanwezigheid van codeïnefosfaat:

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals DAFALGAN CODEÏNE kunnen tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornissen (*opioid use disorders* – OUD's) optreden. Herhaald gebruik van [productnaam] 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 [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en 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.

Vóór aanvang van de behandeling met DAFALGAN CODEÏNE alsook tijdens de behandeling zelf dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling dient de patiënt ook te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze tekenen zich voordoen, dient de patiënt contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. voortijdige aanvraag van herhaalrecepten). Hiertoe behoort de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient raadpleging van een verslavingspecialist te worden overwogen.

- Voorzichtigheid is geboden bij intracraniale hypertensie.
- Opioïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie omdat ze de epileptogene drempel kunnen verlagen.
- In geval van een productieve hoest kan de codeïne het ophoesten hinderen.
- 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.
- Langdurig gebruik van pijnmedicatie, waaronder opiaten, verhoogt het risico op hoofdpijn door overmatig gebruik van de medicatie.
- Net als bij andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijnbeheersing als reactie op een verhoogde dosis codeïne de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie worden overwogen. Een dosisverlaging of beoordeling van de behandeling kan aangewezen zijn.
- De toediening van opioïden kan de symptomen van acute buikstoornissen maskeren.
- De toediening van opioïden kan leiden tot verlaagde hormoonspiegels en moet daarom met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met hormonale stoornissen.

- Sommige opioïden, waaronder morfine, kunnen een remmend effect hebben op de immuunfunctie. De klinische significantie van dat effect moet nog worden vastgesteld.
- DAFALGAN CODEÏNE moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met astma. Opiaten, met name morfine en haar derivaten, kunnen de vrijgave van histamine veroorzaken.
- Opiaten kunnen urineretentie veroorzaken door vermindering van de tonus van de gladde blaasspieren en het bewustzijn van blaaszwelling, en de mictiereflex remmen. Daarom moeten opioïden met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met urethrastrictuur of prostaathypertrofie.
- Personen met hypovolemie of hypotensie die opiaten krijgen, moeten worden gecontroleerd op mogelijke hemodynamische effecten.
- Om het risico van overdosering of ernstige bijwerkingen te voorkomen, moet u controleren of andere geneesmiddelen die worden toegediend (al dan niet op voorschrift) geen opiaten of andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel bevatten (zie rubriek 4.9).

Risico van gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen:

- Gelijktijdig gebruik van DAFALGAN CODEÏNE 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 DAFALGAN CODEÏNE 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.

CYP2D6-metabolisme

Codeïne wordt door het leverenzym CYP2D6 in morfine, de actieve metaboliet, gemetaboliseerd. Bij patiënten met een tekort aan dit enzym of bij wie dit enzym geheel ontbreekt (trage metaboliseerders), wordt er geen adequaat pijnstillend effect verkregen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden. Schattingen leren dat dit tekort mogelijk bij tot 7% van de blanke bevolking voorkomt.

Wanneer de patiënt echter een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs bij de gebruikelijk voorgeschreven doses. Deze patiënten converteren codeïne snel in morfine, wat resulteert in hogere morfinespiegels in het serum dan verwacht (zie rubriek 4.9).

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit omvatten verwardheid, slaperigheid, oppervlakkig ademen, kleine pupillen, misselijkheid, braken, constipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kan dit symptomen omvatten van circulatoire en respiratoire depressie die levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen dodelijk kan zijn.

Bij moeders met een ultrasnel CYP2D6-metabolisme die hun zuigelingen nog borstvoeding geven en een behandeling met codeïne krijgen, is er een hoog risico op neonatale overdosering en overlijden als gevolg van hoge serumconcentraties van morfine (zie rubriek 4.6).

Hoewel, indien nauwkeurige tests beschikbaar zijn, CYP2D6-genotypering voor aanvang van de behandeling met analgetica ideaal is, is zorgvuldige controle op tekenen van opioïdtoxiciteit van cruciaal belang. Bij gekende ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders wordt een alternatieve behandeling aanbevolen.

Hieronder vindt u een overzicht van de geraamde prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in de verschillende bevolkingsgroepen.

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

Pediatrische patiënten:

Pediatrische patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen van progressieve depressie van het centraal zenuwstelsel als gevolg van codeïne, zoals extreme slaperigheid of een trager ademhalingsritme. Farmacogenetische verschillen in het metabolisme van codeïne kunnen bij sommige personen het risico op bijwerkingen verhogen of de respons op de behandeling verminderen.

Post-operatief gebruik bij kinderen

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

Kinderen met verminderde respiratoire functie

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

Bejaarde patiënten:

Bejaarde patiënten kunnen een verhoogde gevoeligheid hebben voor opioïde analgetica en daardoor een verhoogd risico lopen op opioïde-gerelateerde bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie en constipatie. Bij bejaarde patiënten moet een aanvangsdosis worden gebruikt die lager is dan de gebruikelijke dosis voor volwassenen en wordt aangepast aan de tolerantie en de individuele behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2). Bejaarde patiënten hebben ook meer kans om gelijktijdig andere geneesmiddelen te gebruiken, wat het risico op geneesmiddeleninteracties kan vergroten.

Bij bejaarde patiënten moeten er lever- en niertests worden uitgevoerd om vooraf een eventuele lever- of nierinsufficiëntie aan het licht te brengen.

Flucloxacilline

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van paracetamol en flucloxacilline wegens een verhoogd risico op metabole acidose met een verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiontekort (bv. chronisch alcoholisme), en bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van 5-oxoproline in de urine, wordt aanbevolen.

Hulpstoffen

Natrium

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten bevatten 385 mg natrium per tablet, overeenkomend met 19% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

DAFALGAN CODEÏNE filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

Aspartaam (E951)

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten bevatten 30 mg aspartaam in elke tablet.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als een patiënt fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Sorbitol (E420)

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten bevatten 300 mg sorbitol per tablet.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

Natriumbenzoaat (E211)

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten bevatten 59 mg natriumbenzoaat per tablet.

In het aroma:

Glucose, fructose en sucrose:

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten bevatten 5 mg glucose, 5 mg fructose en 4 mg sucrose per dosis.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat sporen van sulfieten (SO₂). Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Sterke enzyminductoren

Paracetamol wordt volledig gemetaboliseerd in de lever. Sommige metabolieten van paracetamol zijn hepatotoxisch en gelijktijdige toediening met sterke enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anti-epileptica enz.) kan daarom leiden tot hepatotoxische reacties, vooral wanneer hoge doses paracetamol worden gebruikt.

- Codeïnefosfaat, alcohol of geneesmiddelen die een depressief effect op het centraal zenuwstelsel kunnen hebben

Gelijktijdige inname van codeïnefosfaat en alcohol of geneesmiddelen die een onderdrukkend effect kunnen uitoefenen op het centraal zenuwstelsel, zoals anxiolytica, antidepressiva, MAO-remmers, andere narcotische analgetica, barbituraten, antihistaminica H1, clonidine en verwante producten, hypnotica, neuroleptica moet worden vermeden omwille van de versterking van het deprimerende effect (zie rubriek 4.4) en het risico op een dodelijke overdosering (zie rubriek 4.9). Meer in het bijzonder moet het innemen van DAFALGAN CODEÏNE worden vermeden tot 14 dagen na de stopzetting van MAO-remmers. Gelijktijdig gebruik van dit middel met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

- Kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, 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).

Barbituraten, benzodiazepines, morfinederivaten (analgetica, antitussiva, substitutiebehandeling) kunnen het risico van ademhalingsdepressie vergroten. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

- Opiaatagonisten / partiële antagonist en agonisten

Gebruik met opiaatagonisten / partiële antagonist en agonisten (buprenorfine, butorfanol, nalbufine, nalorfine, pentazocine) kan leiden tot een afname van het pijnstillende effect en opiaatontweningsverschijnselen. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

- Andere geneesmiddelen die slaperigheid kunnen veroorzaken

Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd of die CYP2D6 remmen, zoals SSRI's (paroxetine, fluoxetine, bupropion en sertraline), neuroleptica (chloorpromazine, haloperidol, levomepromazine, thioridazine), tricyclische antidepressiva (imipramine, clomipramine, amitriptyline,

nortriptyline), celecoxib, kinidine, dexamethason en rifampicine kunnen het pijnstillende effect van codeïne verminderen. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

- **Anticholinergica**

Anticholinergica die gelijktijdig worden toegediend met opiaten, zoals codeïne, kunnen de remming van de darmfunctie versterken en het risico op darmstasis vergroten. De dosis en de duur van het gebruik moeten worden beperkt.

- **Niet-steroïde ontstekingsremmers**

Doordat DAFALGAN CODEÏNE geen werking heeft op het maagslijmvlies, kan het worden toegediend aan ulcuspatiënten of kan het gedurende een beperkte tijd worden gecombineerd met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen.

- **Anticoagulantia**

Doordat het in geringe mate aan plasmaproteïnen wordt gebonden, kan het worden geassocieerd met anticoagulantia. Een langdurige behandeling met meer dan 2 g paracetamol per dag kan echter het risico op bloedingen vergroten en noodzaakt een regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR). De duur van het gelijktijdig gebruik met DAFALGAN CODEÏNE moet worden beperkt.

- **Alcohol, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine en isoniazide**

Bij een overdosering kunnen alcohol, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine en isoniazide het risico voor de lever vergroten (zie rubriek 4.4 en 4.9).

- **Diflunisal**

Gelijktijdige toediening van diflunisal en paracetamol verhoogt het plasmagehalte van paracetamol met ongeveer 50%. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt.

- **Chloramfenicol**

De halfwaardetijd van chloramfenicol kan met 2 tot 3 uur verlengd worden bij gelijktijdige toediening van paracetamol.

- **Metoclopramide, colestyramine en actieve kool**

De absorptie van paracetamol kan worden verhoogd wanneer het gecombineerd wordt met metoclopramide, en verminderd wanneer het gecombineerd wordt met colestyramine of actieve kool.

- **Colestyramine**

Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, moet de paracetamol ten minste 1 uur voor of 4 uur na de toediening van colestyramine worden ingenomen.

- **Orale contraceptiva**

Orale contraceptiva kunnen de klaringssnelheid van paracetamol verhogen.

- **Fenytoïne**

Gelijktijdige toediening van fenytoïne kan de werkzaamheid van paracetamol verminderen en leiden tot een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Patiënten die met fenytoïne worden behandeld, moeten hoge en/of chronische doses paracetamol vermijden. De patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

- **Probenecide**

Probenecide blokkeert de binding van paracetamol aan glucuronzuur waardoor de klaring van paracetamol met ongeveer een factor 2 wordt verminderd. Een verlaging van de dosis paracetamol moet worden overwogen bij gelijktijdige toediening met probenecide.

- **Salicylamide**

Salicylamide kan de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van paracetamol verlengen.

- **Enzyminducerende stoffen en alcohol**

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met enzyminducerende stoffen wordt ingenomen. Die stoffen omvatten, maar zijn niet beperkt tot barbituraten, isoniazide, carbamazepine, rifampicine. De maximale dagelijkse dosis mag bij die patiënten absoluut niet worden overschreden (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.9).

Tijdens de duur van de behandeling is alcoholmisbruik sterk af te raden (zie rubriek 4.4).

- **Zidovudine**

Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Chronisch/frequent gebruik van paracetamol moet worden vermeden bij patiënten die met zidovudine worden behandeld. Als chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, moeten de witte bloedcellen en de leverfunctie worden gecontroleerd, met name bij ondervoede patiënten.

- **Vitamine K-antagonisten**

Het effect van vitamine K-antagonisten kan worden versterkt, vooral als regelmatig hoge doses paracetamol worden ingenomen. In dat geval wordt regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.

- **Lamotrigine**

Verminderde biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met mogelijke vermindering van het therapeutisch effect, door mogelijke inductie van het levermetabolisme. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt.

- **Metoclopramide en domperidon**

Versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm door versnelde maaglediging. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt.

- **Flucloxacilline**

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van paracetamol en flucloxacilline, aangezien gelijktijdig gebruik in verband is gebracht met metabole acidose met een verhoogde anion gap, als gevolg van pyroglutamine acidose, met name bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Interacties met diagnostische tests

Paracetamol kan de metingen van de bloedsuikerspiegel door middel van de zogenaamde glucose-oxidasemethode verstoren. Paracetamol kan ook verantwoordelijk zijn voor een ogenschijnlijke verhoging van het urinezuurgehalte van het bloed wanneer dit wordt bepaald door middel van de fosfowolframaatreductiemethode.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Omwille van de aanwezigheid van codeïne mag DAFALGAN CODEÏNE niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische situatie behandeling met de combinatie van paracetamol en codeïne rechtvaardigt.

Codeïne:

Regelmatig gebruik ervan tijdens de zwangerschap kan een fysieke afhankelijkheid veroorzaken bij de foetus, wat tot ontwenningverschijnselen kan leiden (zoals overmatig huilen, onrust, geeuwen, niezen, braken, diarree, koorts, prikkelbaarheid, bevingen, hyperreflexie en convulsies) bij de pasgeborene.

Enerzijds werden er gevallen van hypotensie en ademhalingspauzes gemeld bij zuigelingen nadat de moeder supratherapeutische doses codeïne innam.

Anderzijds zou de blootstelling aan codeïne tijdens de zwangerschap aan de oorsprong kunnen liggen van respiratoire misvormingen bij de pasgeborenen.

Gebruik van codeïne door de moeder in eender welk stadium van de zwangerschap kan in verband worden gebracht met een geplande keizersnede. Gebruik ervan in het derde trimester kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op acute ongeplande keizersnede en postpartumbloeding.

Paracetamol:

Uit een groot aantal gegevens bij zwangere vrouwen blijkt dat er geen misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit optreden. Epidemiologische studies naar de neurologische ontwikkeling van kinderen die in utero aan paracetamol werden blootgesteld leveren geen afdoende resultaten op. Indien klinisch noodzakelijk kan paracetamol tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Het moet echter worden gebruikt in de laagste werkzame dosis, voor de kortst mogelijke duur en met de laagst mogelijke frequentie.

Borstvoeding

DAFALGAN CODEÏNE is gecontra-indiceerd in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Bij normale therapeutische doses kunnen codeïne en de actieve metabooliet ervan in zeer lage doses aanwezig zijn in de moedermelk, waarbij een negatieve invloed op het kind dat borstvoeding krijgt zeer onwaarschijnlijk is. Indien de patiënt echter een ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerder is, kan een aanzienlijke hoeveelheid van de actieve metabooliet morfine in de moedermelk aanwezig zijn. In zeer zeldzame gevallen kunnen die hoge niveaus leiden tot symptomen van opioïdtoxiciteit bij het kind die fataal kunnen zijn.

De moeder moet worden geïnformeerd over de risico's en de tekenen van opioïdtoxiciteit, en zowel het kind als de moeder moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden.

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn gevallen van huiduitslag bij zuigelingen gemeld.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

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

De aandacht dient te worden gevestigd op het gevaar van slaperigheid en een verminderd cognitief vermogen ten gevolge van het gebruik van dit geneesmiddel.

DAFALGAN CODEÏNE heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Paracetamol kan leiden tot zeldzame bijwerkingen op de huid van het allergische type (rash, erytheem, urticaria), evenals tot andere allergische reacties zoals larynxoedeem en anafylactische reacties. Als die zich voordoen, moet de behandeling stopgezet worden. Er is geen kruisallergie met de salicylderivaten.

Biologische tekenen van hepatotoxiciteit die zich manifesteren door een verhoging van de transaminasen werden vermeld na een behandeling met hoge doses. Deze hepatotoxiciteit wordt versterkt door alcohol en microsomiale leverinductoren (zie rubriek 4.5).

De onderstaande tabel bevat de bijwerkingen volgens MedDRA en hun indeling naar de systeem/orgaanklassen 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 ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met paracetamol na het in de handel brengen.

Systeem/orgaanklassen	zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	zeer zelden ($< 1/10.000$)	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	anemie

Immuunsysteemaandoeningen	allergische reacties	allergische reacties die een stopzetting van de behandeling vereisen	anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		
Metabolisme- en voedingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap ¹
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, constipatie		
Lever- en galaandoeningen	leverfunctiestoornissen, leverinsufficiëntie, levernecrose, geelzucht	hepatotoxiciteit	hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus, uitslag, zweten, angio-oedeem, urticaria	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gerapporteerd. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom	
Nier- en urinewegaandoeningen		steriele pyurie (troebele urine)	nefropathie (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	duizeligheid, malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	overdosering en intoxicatie		
¹ Bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.			

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor DAFALGAN CODEÏNE na het in de handel brengen.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	MedDRA-terminologie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Anafylactische shock, overgevoeligheid, verhoogde transaminasespiegels, verhoogde aspartaataminotransferasespiegels, verhoogde spiegels van alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde amylasespiegels in het bloed, verhoogde gammaglutamylspiegels, trage stolling (verhoogde INR)
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Verwarring
	Soms	Drugsgebruik, drugsverslaving, hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid, myoclonus, paresthesie
	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Syncope, bevingen
Evenwichtsorgaan- en	Soms	Vertigo

ooraandoeningen		
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Congestie, ademhalingsdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, constipatie, misselijkheid, braken, buikpijn
	Soms	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Galkoliek, hepatitis
	Frequentie niet bekend	Sfincter van Oddi-disfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Quincke-oedeem, erytheem, pruritus, huiduitslag, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Nierinsufficiëntie, ischurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Asthenie, malaise, oedeem

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gerapporteerd.

Geneesmiddelafhankelijkheid

Herhaald gebruik van DAFALGAN CODEÏNE 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:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering is er een risico van acute levertoxiciteit, vooral bij bejaarden, jonge kinderen, in geval van lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminductoren en bij zeer magere volwassenen (< 50 kg).

De hepatotoxiciteit treedt vaak pas 24 à 48 uur na inname op. Een overdosering kan fataal zijn. In geval van overdosering moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd, ook als er geen symptomen zijn.

Symptomen

De maximale dosis opioïden is afhankelijk van interindividuele verschillen. Een overdosis codeïne wordt in een eerste fase gekenmerkt door nausea en braken. Een acute depressie van de ademhalingscentra kan cyanose, vertraagde ademhaling, slaperigheid, rash, jeuk, ataxie en in zeldzamere gevallen longoedeem veroorzaken.

In ernstige gevallen ziet men een vertraging van de ademhalingsfrequentie, adempauzes, miose, convulsies, tekenen van histaminevrijzetting: zwelling van het gelaat, urticariële eruptie, collaps, urineretentie.

Bij kinderen bedraagt de toxische drempel 2 mg/kg in een enkele inname; en bij volwassenen wordt de dodelijke dosis geschat op 0,5 tot 1,0 g codeïne (\pm 7 tot 14 mg/kg).

De behandeling van de inname van een overdosis codeïne berust op kunstmatige ademhaling en de toediening van naloxon via parenterale weg.

Bij volwassenen kan een enkele inname van 8 tot 10 g paracetamol leiden tot levernecrose of geelzucht. Bij kinderen bedraagt de toxische dosis 120 mg/kg/dag.

De toxische dosis is lager bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij chronisch ethylisme, bij chronisch ondervoede patiënten en bij patiënten die enzyminductoren krijgen.

Een overdosis paracetamol (acute blootstelling door inname van 7,5 g of meer paracetamol bij een volwassene of van 140 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen) in associatie met een glutathiondepletie van meer dan 70% leidt tot de vorming van een grotere hoeveelheid hepatotoxische metaboliet die, aangezien hij niet kan worden gedetoxiceerd, aanleiding geeft tot hepatocytolyse die een volledige en irreversibele necrose kan veroorzaken.

De vroegtijdige symptomen die slechts 12 tot 24 uur na inname van een potentieel toxische dosis kunnen optreden, omvatten: nausea, braken, anorexie, abdominale pijn en transpiratie, bleekheid, malaise en zweten.

Leverschade, een verhoging van het bilirubine- of transaminasegehalte, een vermindering van het prothrombinegehalte, afwijkingen in het metabolisme van glucose, een daling in de alkalinereserve en een vaak dodelijke coma treden op tussen het 12e en het 48e uur na inname. Necrose en leverinsufficiëntie treden pas 3 dagen na de overdosis op.

Spoedprocedure

Bijgevolg moet de patiënt bij vermoeden van een overdosering met paracetamol onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen en moeten de serumconcentraties zo snel mogelijk worden bepaald vanaf het 4e uur na de inname.

Bij waarden hoger dan 200 μ g/ml op het 4e uur of hoger dan 50 μ g/ml op het 12e uur kan een hoog risico op levernecrose worden vermoed. De gebruikelijke leverfunctietests dienen vroegtijdig te worden uitgevoerd en met regelmatige intervallen (24 uur) te worden herhaald. In de meeste gevallen zijn de levertransaminasespiegels na 1 tot 2 weken weer normaal, met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer ernstige gevallen kan echter een levertransplantatie nodig zijn.

Om het risico van overdosering te voorkomen, moet u controleren of andere toegediende geneesmiddelen (al dan niet op voorschrift) geen paracetamol bevatten.

De toediening van paracetamol in hogere doses dan aanbevolen brengt een risico op zeer ernstige leverschade met zich mee. De eerste klinische symptomen van leverschade worden meestal 1 of 2 dagen na een overdosis paracetamol waargenomen. De maximale symptomen van leverschade worden gewoonlijk na 3 tot 4 dagen waargenomen. Er moet zo snel mogelijk een tegengif worden toegediend.

Om het risico van overdosering of ernstige bijwerkingen te voorkomen, moet u controleren of andere toegediende geneesmiddelen (al dan niet op voorschrift) geen opiaten of andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel bevatten.

In geval van overdosis moet de maag zo snel mogelijk, d.w.z. binnen de eerste 10 uur, geledigd worden door een maagspoeling of door het opwekken van braken. De behandeling kan begonnen worden met de toediening van actieve kool, maar de belangrijkste therapeutische maatregel bestaat uit de toediening van N-acetylcysteïne (N.A.C.).

Een vroegtijdige regelmatige controle (om de 24 uur) van de leverfunctie wordt sterk aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, ATC-code: N02AJ06.

DAFALGAN CODEÏNE is een snel werkend analgeticum. Het combineert de elkaar aanvullende werkingen van paracetamol en codeïnefosfaat.

De pijnstillende werking van paracetamol zou te wijten zijn aan een inhibitie van de synthese van prostaglandinen ter hoogte van het centraal en perifeer zenuwstelsel.

Codeïne is een zwakke, centraal werkende pijnstillers. Codeïne oefent zijn effect uit via de opioïde μ -receptoren, ofschoon codeïne een lage affiniteit heeft voor deze receptoren; de pijnstillende werking is een gevolg van de conversie van codeïne tot morfine. Codeïne, vooral in combinatie met andere pijnstillers zoals paracetamol, heeft een bewezen doeltreffendheid bij acute nociceptieve pijn.

De associatie van paracetamol en codeïnefosfaat beschikt over een aanzienlijk hogere pijnstillende werking dan van de elementen afzonderlijk, met een duidelijk langer effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Paracetamol en codeïne en zijn zouten hebben een cumuleerbare absorptie en kinetiek die bij associatie niet veranderen.

Paracetamol

Snelle en nagenoeg volledige intestinale absorptie.

Snelle en uniforme verspreiding in het merendeel van de weefsels.

Weinig gebonden aan plasmaproteïnen (20 tot 50%).

Plasmapijkwaarde bereikt na 30 tot 60 minuten.

Plasmahalfwaardetijd van 2 tot 3 uur bij volwassenen.

Levermetabolisme: paracetamol volgt twee belangrijke metabole wegen. Het wordt geëlimineerd in de urine in glucurogeconjugeerde vorm (60 tot 80%) en in sulfogeconjugeerde vorm (20 tot 30%) en voor minder dan 5% in onveranderde vorm. Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt door tussenkomst van cytochroom P450 omgezet in een metaboliet die langs oxidatieve weg gevormd wordt en waarvan verondersteld wordt dat hij hepatotoxisch is; deze metaboliet, die gewoonlijk geëlimineerd wordt bij therapeutische doses door conjugatie met glutathion, komt in grotere hoeveelheden voor bij zware intoxicatie.

De halfwaardetijd van paracetamol ligt hoger bij bejaarde patiënten en bij patiënten die lijden aan een ernstige leverinsufficiëntie. Nochtans werd er geen enkele accumulatie van paracetamol in het plasma, te wijten aan een verstoord metabolisme, gemeld.

Codeïne

Codeïne wordt vrij snel geabsorbeerd op intestinaal niveau; de maximale concentratie wordt in 60 minuten bereikt. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 2 tot 3 uur bij volwassenen. Er is weinig binding met plasmaproteïnen (ongeveer 25%).

Codeïne en zijn zouten worden gemetaboliseerd op het niveau van de lever en uitgescheiden via de urine in een inactieve vorm die voornamelijk samengesteld is uit glucurogeconjugeerde derivaten. Ze hebben weinig affiniteit met de opioïde receptoren.

Codeïne en zijn zouten penetreren doorheen de placentabarière; er wordt ook codeïne teruggevonden in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen voor de voorschrijver relevante niet-klinische informatie die de informatie die al elders in de SPK is opgenomen aanvult.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten:

- Natriumbicarbonaat
- Watervrij natriumcarbonaat

- Watervrij citroenzuur
- Sorbitolpoeder (E420)
- Natriumdocusaat
- Natriumbenzoaat
- Povidon
- Aspartaam (E951)
- Natuurlijk aroma (pompelmoespoeder) bevat:
- Glucose
- Fructose
- Sucrose
- Sulfieten

DAFALGAN CODEÏNE filmomhulde tabletten:

- Polyvidone-excipiens
- Microkristallijne cellulose (E460)
- Vervlechte natriumcarboxymethylcellulose
- Magnesiumstearaat (E572)
- Wit filmvormend middel (E464, E171) (hypromellose 70 tot 80%, titaniumdioxide 12 tot 19%, glycolpropyleen 5 tot 10%)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

DAFALGAN CODEÏNE filmomhulde tabletten:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten:

- Bruistabletten voor oraal gebruik in alu/PE-strips. Doos met 20, 32 en 40 tabletten.

DAFALGAN CODEÏNE filmomhulde tabletten:

- Filmomhulde tabletten voor oraal gebruik in alu/pvc-blisterverpakkingen. Doos met 20 en 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

UPSA

3 rue Joseph Monier

92500 Rueil-Malmaison

Frankrijk

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

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten: BE137776

DAFALGAN CODEÏNE filmomhulde tabletten: BE205886

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

DAFALGAN CODEÏNE bruistabletten: 1 april 1987

DAFALGAN CODEÏNE filmomhulde tabletten: 18 oktober 1999

B. Datum van laatste verlenging: 4 november 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 03/2026