

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol/Codeïne EG 500 mg/30 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol en 30 mg codeïnefosfaathemihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 17,1 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Wit tot bijna wit, capsulevormig, plat tablet met afgeschuinde rand. Er staat 'PC2' in reliëf op één zijde en een streep op de andere zijde van het tablet. De capsulevormige tabletten zijn ongeveer 17,5 mm lang en 7 mm breed.

De breukstreep is alleen bedoeld om het doorslikken te vergemakkelijken en niet om in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paracetamol/Codeïne EG is geïndiceerd voor de behandeling van acute matige pijn die niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals alleen paracetamol of alleen ibuprofen.

Paracetamol/Codeïne EG is geïndiceerd voor patiënten ouder dan 12 jaar

4.2 Dosering en wijze van toediening

Paracetamol/Codeïne EG moet zo kort mogelijk worden gebruikt in de laagste werkzame dosis. De duur van de behandeling moet beperkt blijven tot 3 dagen.

Dosering

Volwassenen met een 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. Indien nodig kan deze dosis verhoogd worden tot 8 tabletten per 24 uur. De maximale dosis van 8 tabletten per 24 uur mag niet worden overschreden. De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 4 g paracetamol en 240 mg codeïne per 24 uur.

Volwassenen met een lichaamsgewicht < 50 kg

De maximale dagelijkse dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht: de maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg paracetamol per 24 uur.

Pediatrische patiënten

Adolescenten met een 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 6 tabletten (3g paracetamol en 180 mg codeïne) per 24 uur mag niet worden overschreden.

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:

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 Paracetamol/codeïne EG niet geschikt voor toediening aan kinderen met een lichaamsgewicht < 33 kg.

Paracetamol/Codeïne EG is niet geschikt voor toediening aan kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht < 33 kg.

Speciale populaties

Ouderen

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 to > 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

Neem de tabletten met een glas water zonder kauwen doorslikken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor paracetamol, voor codeïne of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of fenacetine;
- Nierinsufficiëntie of ernstige hepatocellulaire insufficiëntie;
- Respiratoire insufficiëntie of obstructieve ademhalingsstoornissen (bijv. emfyseem).
- Acute astma;
- Acute alcoholintoxicatie
- 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
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (zie rubriek 4.5)
- Niet toedienen aan kinderen jonger dan 12 jaar
- Hoofddletsel, verhoogde druk binnen de schedel.

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 ≤ 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 metaboliëten 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.

Waarschuwingen ten gevolge van de aanwezigheid van codeïnefosfaat:

- Langdurige toediening of suprathérapeutische doses van codeïne kunnen leiden tot lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en een ontwenningsyndroom bij abrupt staken van de behandeling. Daarom wordt langdurig gebruik van Paracetamol/Codeïne EG niet aanbevolen. Bij patiënten met een huidige of vroegere opioïdenafhankelijkheid moet Paracetamol/Codeïne EG met voorzichtigheid worden gebruikt en moeten er alternatieve behandelingen worden overwogen. Vooral bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie moet worden gelet op een mogelijke verergering van de ademhalingsdepressie (die dodelijk kan zijn).
- 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.
- Patiënten die geen galblaas meer hebben, kunnen acute buikpijn krijgen, over het algemeen geassocieerd met afwijkingen in de laboratoriumtests die een spasme van de oddisfincter doen vermoeden.
- Langdurig gebruik van pijnmedicatie, waaronder opiaten, verhoogt het risico op hoofdpijn door overmatig gebruik van de medicatie.
- Een behandeling met opiaten kan, vooral bij chronisch gebruik, bij sommige mensen hyperalgesie veroorzaken.
- 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.
- Paracetamol/Codeïne EG 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 blaasspijeren 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).
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een huidige of eerdere opioïd- of alcoholafhankelijkheid.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2), koorts, inflammatoire darmziekten en recente buik- of nieroperaties.
- Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met hypothyreoïdie, onbehandeld myxoedeem, hart- en vaatziekten, toxische psychose, shock, acute darmziekte, bijnierinsufficiëntie, galblaasziekte of galstenen en prostaathyperplasie of prostaatobstructie.

Risico van gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde

geneesmiddelen:

- Gelijktijdig gebruik van Paracetamol/Codeïne EG 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 Paracetamol/Codeïne EG 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).

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-oxoprolin in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

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%

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 metabolisateurs 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-oxoprolin in de urine, wordt aanbevolen.

Hulpstoffen met bekende effect:

Paracetamol/Codeïne EG bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sterke enzyminductoren

Paracetamol wordt volledig gemetaboliseerd in de lever. Sommige metaboliëten 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 Paracetamol/Codeïne EG worden vermeden tot 14 dagen na de stopzetting van MAO-remmers.

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).

Opiatagonisten / 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 opiaatontwenningverschijnselen. 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 Paracetamol/Codeïne EG 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 Paracetamol/Codeïne EG 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-oxydasemethode 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

Codeïne:

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van codeïne tijdens de zwangerschap bij de mens. Opiaten passeren de placenta. Regelmatig gebruik tijdens de zwangerschap kan lichamelijke afhankelijkheid bij de foetus veroorzaken, wat kan leiden tot ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene. Blootstelling aan codeïne tijdens de zwangerschap en vlak voor de bevalling kan leiden tot ademhalingsdepressie bij de pasgeborene. Toediening van codeïne vlak voor de bevalling kan leiden tot vertraagde maaglediging en een risico op longontsteking bij de moeder tijdens de bevalling. Gebruik van codeïne door de moeder in elk stadium van de zwangerschap kan in verband worden gebracht met een geplande keizersnede. Het gebruik in het derde trimester kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op acute ongeplande keizersnede en postpartum bloedingen. Toediening van codeïne moet worden vermeden tijdens de late stadia van de bevalling en tijdens de bevalling van een premature neonaat.

Paracetamol:

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen wijst niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit door paracetamol. Epidemiologische studies naar de neurologische ontwikkeling bij kinderen die in utero aan paracetamol zijn blootgesteld, geven geen uitsluitel.

Vanwege de aanwezigheid van codeïne mag Paracetamol/Codeïne EG niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische situatie behandeling met de combinatie van paracetamol en codeïne rechtvaardigt.

Borstvoeding

Paracetamol/Codeïne EG is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Bij normale therapeutische doses kunnen codeïne en zijn actieve metabolieten in zeer lage doses in de moedermelk aanwezig zijn en het is onwaarschijnlijk dat dit nadelige gevolgen heeft voor de zuigeling die borstvoeding krijgt. Als de patiënt echter een supersnelle metaboliseerder van CYP2D6 is, kunnen hogere niveaus van de actieve metaboliet, morfine, in de moedermelk aanwezig zijn en in zeer zeldzame gevallen kunnen symptomen van opioïdtoxiciteit bij de zuigeling optreden, wat fataal kan zijn.

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

Paracetamol wordt uitgescheiden in moedermelk, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid. Beschikbare gepubliceerde gegevens suggereren dat een negatief effect op het kind dat borstvoeding krijgt onwaarschijnlijk is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van paracetamol/codeïne op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

De codeïne in dit geneesmiddel kan, zelfs bij gebruik zoals bedoeld, de alertheid zodanig veranderen dat het vermogen om actief aan het wegverkeer deel te nemen, machines te bedienen of gevaarlijk werk te verrichten wordt aangetast.

Paracetamol/Codeïne EG 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	Bijwerking		
	Frequentie		
	zelden	Zeer zelden	niet bekend
Bloed-lymfestelselaandoeningen en		trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	anemie
Immuunsysteemaandoeningen	allergische reacties	allergische reacties die een stopzetting van de behandeling vereisen	anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, constipatie		
Lever- en galaandoeningen	leverfunctiestoornissen, leverinsufficiëntie, levernecrose, geelzucht	hepatotoxiciteit	hepatitis
Huid-onderhuidaandoeningen en	pruritus, uitslag, zweten, angio-oedeem, urticaria	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gerapporteerd. Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose, toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom	
Nier-urine-wegaandoeningen en		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		

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Paracetamol/Codeïne EG na het in de handel brengen.

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking			
	Frequentie			
	vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie		
Metabolisme- en voedingsstoornissen				Metabole acidose met verhoogde anion gap
Immuunsysteemaandoeningen		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		Druggebruik, drugsverslaving, hallucinatie	Verwarring	
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid	Duizeligheid, myoclonus, paresthesie, Syncope, bevingen		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Congestie, ademhalingsdepressie		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, constipatie, misselijkheid, braken, buikpijn	Pancreatitis		
Lever- en galaandoeningen		Galkoliek, hepatitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Quincke-oedeem, erytheem, pruritus, huiduitslag, urticaria		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rabdomyolyse		
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierinsufficiëntie, ischurie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, malaise, oedeem		

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gerapporteerd.

Beschrijving van de bijwerkingen: Metabole acidose met verhoogde anion gap: Bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten

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.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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

zweeten.

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 µg/ml op het 4e uur of hoger dan 50 µg/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: N02BE51.

Paracetamol/Codeïne EG 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 pijnstillert. 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.

duizeligheid.

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%).
Plasmapiekwaarde 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 placentabarrière; 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

Maiszetmeel, gepregelatiniseerd,
Lactosemonohydraat,
Talk (E553b),
Cellulose in poedervorm (E460),
Povidon K30 (E1201),
Magnesiumstearaat (E572),
Stearinezuur (E570).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 16, 16x1, 30 en 30x1 tabletten

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

EG (Eurogenerics) NV - Heizel Esplanade b22 - B-1020 Brussel

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

Paracetamol/Codeïne EG 500 mg/30mg : BE664204

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/04/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 04/2025.