

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bronchicum® Mono Codein Tropfen

24 mg Codein/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Codeinphosphathemihydrat

1 ml Lösung (= 30 Tropfen) enthält: 32,5 mg Codeinphosphathemihydrat, entsprechend 24 mg Codein*.

* Hinweis: Unter dem Begriff Codein wird die wasserfreie Base verstanden.

Sonstige Bestandteile: u. a. Sorbitol, Levomenthol, Pfefferminz- und Eucalyptusöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Bei Reizhusten ist die Dosierung je nach Ausprägung von Hustenfrequenz und -stärke dem Krankheitsbild innerhalb der vorgegebenen Dosierungsgrenzen entsprechend der nachfolgenden Angabe anzupassen.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre nehmen 20–50 Tropfen (entsprechend 16–40 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich (alle 6–8 Stunden) bis maximal 230 Tropfen Bronchicum Mono Codein Tropfen (entsprechend 184 mg Codein).

Kinder und Jugendliche:Kinder unter 12 Jahren:

Codein ist bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren:

Die Anwendung von Codein wird bei Kindern im Alter von 12 bis 18 Jahren mit eingeschränkter Atemfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

Art der Anwendung

Bronchicum Mono Codein Tropfen sollen auf Zucker (gilt nicht für Diabetiker) oder in heißem Tee eingenommen werden.

Eine Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von 2 Wochen hinaus muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Bronchicum Mono Codein Tropfen dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akutem Asthmaanfall,
- Koma,
- Kindern unter 12 Jahren aufgrund eines erhöhten Risikos des Auftretens von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen,
- nahender Geburt,
- drohender Frühgeburt,
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind,
- tiefer Bewusstlosigkeit.

Bronchicum Mono Codein Tropfen dürfen wegen ihres Gehaltes an Pfefferminzöl, Levomenthol und Eucalyptusöl nicht bei Patienten mit Asthma bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen, angewendet werden. Die Inhalation von Bronchicum Mono Codein Tropfen kann zu Bronchokonstriktion führen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bronchicum Mono Codein Tropfen sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion,
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich zum Beispiel durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollten Bronchicum Mono Codein Tropfen nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthma bronchiale sein, daher sind Bronchicum Mono Codein Tropfen zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

Bronchicum Mono Codein Tropfen enthalten 29 Vol.-% Alkohol.

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu 0,38 g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranke, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorher bestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch und Abhängigkeit von Codein.

Codeinhaltige Arzneimittel dürfen nur nach ärztlicher Verschreibung und unter ständiger ärztlicher Kontrolle eingenommen werden. Eine Weitergabe der für den persönlichen Gebrauch verschriebenen Arzneimittel an Dritte ist nicht zu verantworten.

Die Behandlung von Patienten nach einer Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzfunktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

CYP2D6-Metabolismus

Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate therapeutische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 % der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen. Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei üblicherweise verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin-Plasmaspiegel zu Folge hat. Daher sollte zu Beginn der Behandlung die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen (Gefahr des Lungenödems). Allgemeine Symptome einer Opioidvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen können auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann. Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bronchicum® Mono Codein Tropfen

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz %
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %
Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Bronchicum Mono Codein Tropfen nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Bronchicum Mono Codein Tropfen und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z.B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z.B. Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika, kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z.B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Bronchicum Mono Codein Tropfen sollten daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Bronchicum Mono Codein Tropfen zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (überadditive Wirkung der Einzelkomponenten).

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten wie z.B. Buprenorphin, Pentacozin ist eine Wirkungsabschwächung von Bronchicum Mono Codein Tropfen möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Bronchicum Mono Codein Tropfen verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, ein-

schließlich Codein vor. Bronchicum Mono Codein Tropfen dürfen daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Bronchicum Mono Codein Tropfen kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioidabhängigkeit des Feten entwickeln. Berichte über Entzugssymptome beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit:

Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer) vom CYP2D6-Phänotyp sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.

Fertilität:

Es liegen keine Untersuchungen zur Beeinflussung der Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Codein kann das Reaktionsvermögen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, das Bedienen von Maschinen, sowie das Ausüben gefährvoller Tätigkeiten beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Haut:

gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem
selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom

Gastrointestinaltrakt:

sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation
gelegentlich: Mundtrockenheit

Nervensystem:

häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit
gelegentlich: Schlafstörungen

Atemwege:

gelegentlich: Kurzatmigkeit

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein. Ebenfalls können Atemdepression und Euphorie auftreten.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten; bei Patienten mit vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödem gerechnet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalt, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall auftreten. Gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, Krämpfe auf.

Diese Symptome können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärkt werden.

Therapie:

Als Antidot stehen Opiatantagonisten (z.B. Naloxonhydrochlorid) zur Verfügung.

Nach deren Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opiatantagonisten kürzer ist als die des Codeins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antitussiva, exkl. Kombinationen mit Expektoranzien

ATC-Code: R05DA04

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opiatagonistischen Eigenschaften, das früher aus Schlafmohn gewonnen wurde. Es wirkt dosisabhängig zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkungen werden zum Teil über die Bindung an supraspinale Opiat-

rezeptoren (μ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außergewöhnlich niedrige Affinität zu den Opiatrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkungen wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Codein wird vorrangig in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein sowie die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen renal in Form der Morphin- und Codeinkonjugate; etwa 10 % Codein werden unverändert renal ausgeschieden. Die Codein-Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen bei 3 bis 5 Stunden, bei bestehender Niereninsuffizienz verlängert sie sich auf 9 bis 18 Stunden; auch im Alter ist die Elimination von Codein verlangsamt.

Codein durchdringt die Plazentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über. In der Muttermilch werden nach hohen Codeindosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.), Saccharin-Natrium 2 H₂O, Zuckercouleur, gereinigtes Wasser, Pfefferminzöl, Eucalyptusöl, Vanillin, Levomenthol, Contramarum-Aroma.

Hinweis für Diabetiker:

30 Tropfen (= 1 ml) enthalten 525 mg Sorbitol entsprechend 0,04 BE (Broteinheiten).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Stabilität nach Anbruch: 6 Monate bei Raumtemperatur.

Die angebrochene Packung soll nach dieser Frist nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 30 ml Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

Handhabung der Tropfflasche

Flasche beim Tropfen senkrecht halten! Zum Antropfen evtl. leicht auf den Flaschenboden klopfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cassella-med GmbH & Co. KG
Gereonsmühlengasse 1
50670 Köln
Telefon: 0800/1652-200
Telefax: 0800/1652-700
E-Mail: dialog@cassella-med.eu

8. ZULASSUNGSNUMMER

6810124.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt