

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Codipertussin 697 mg / 100 ml Konzentrat – Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 ml enthalten 697 mg Codein gebunden an Polystyroldivinylbenzolsulfonsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 28,25 g Saccharose, 28,25 g Glucosesirup, 409 mg Ethanol (0,4 Vol %), 79 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 68 mg Propyl-4-hydroxybenzoat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Visköse, gelb-orange Suspension mit fein verteilten braunen Resinattröpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung von Husten und Hustenreiz, insbesondere bei trockenem Reizhusten.

Codipertussin 697mg/100ml Konzentrat-Tropfen werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

2 mal täglich (entsprechend morgens und abends) 1 Dosierlöffel (**1 Dosierlöffel entspricht 5ml =Markierung 1/1**)

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).

Vor dem Gebrauch gut schütteln!

Spezielle Dosierungsanweisungen:

Das Dosierungsintervall muss verlängert werden bei:

- Patienten mit *Leberfunktionsstörungen* oder CYP2D6-Defizit, da der Metabolismus verlangsamt ist.
- Patienten mit terminaler *Niereninsuffizienz* oder Dialyse Patienten, wo die Elimination von Codein verlangsamt ist.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

Wenn der Husten nach 3-5 Tagen Behandlung nicht verschwunden oder beträchtlich zurückgegangen ist oder sich sogar verschlechtert hat, muss die weitere Behandlung des Patienten vom Arzt bzw. Ärztin neu beurteilt und das allfällige Vorliegen einer malignen Pathologie abgeklärt werden.

Das Präparat soll wegen der Möglichkeit einer Toleranzentwicklung nicht über längere Zeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- akuten Schüben von Bronchialasthma.
- anderen Zuständen, die mit einer schweren Einschränkung der Atemfunktion einhergehen.
- Therapie mit MAO-Hemmern, auch innerhalb der letzten 14 Tage (siehe Abschnitt 4.5).
- Abhängigkeit von Opioiden.
- akuter Alkoholüberdosierung.
- bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund eines erhöhten Risikos des Auftretens von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6).
- bei Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind.

Da Codein die Darmperistaltik herabsetzt und den Tonus und die Segmentierung des Darms erhöht und auch den Druck im Kolon erhöhen kann, sollte das Präparat bei Divertikulitis und nach viszeralchirurgischen Eingriffen nicht verwendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Codipertussin sollte nur zur Kurzzeittherapie verwendet werden. Eine Langzeittherapie kann zu einer Toleranzentwicklung sowie zu psychischer und physischer Abhängigkeit führen und es können Entzugserscheinungen auftreten, auch bei Neugeborenen von Müttern mit Codein-Intoxikation (siehe Abschnitt 4.6). Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Kinder unter 12 Jahren

Codipertussin ist bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert.

Bei Patienten mit Lebererkrankungen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sowie bei Störungen des Atemzentrums (z.B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion bzw. Bewusstseinsstörungen ist Vorsicht geboten.

Bei Auftreten eines Bronchospasmus oder von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung sofort abgebrochen und unverzüglich ein Arzt bzw. eine Ärztin informiert werden.

Bei Patienten nach Gallenblasenoperationen oder bei chronischer Obstipation ist erhöhte Vorsicht geboten.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie oder CYP2D6-Mangel soll Codipertussin Konzentrat – Tropfen nicht in höheren Dosen und nur für wenige Tage eingenommen werden. Bei längerer Anwendung können aufgrund der zentralen Akkumulation – besonders bei Patienten mit CYP2D6-Mangel – die unerwünschten Wirkungen übermäßig verstärkt werden.

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 zur Folge hat.

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:

<u>Bevölkerungsgruppe</u>	<u>Prävalenz %</u>
<u>Afrikaner/Äthiopier</u>	<u>29%</u>
<u>Afroamerikaner</u>	<u>3.4 % bis 6.5 %</u>
<u>Asiaten</u>	<u>12% bis 2%</u>
<u>Kaukasier</u>	<u>3.6% bis 6.5%</u>
<u>Griechen</u>	<u>6.0%</u>
<u>Ungarn</u>	<u>1.9%</u>
<u>Nordeuropäer</u>	<u>1%-2%</u>

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 Patienten mit produktivem Husten sollte Codipertussin Konzentrat – Tropfen nur unter strenger Nutzen – Risikoabwägung und mit Vorsicht angewendet werden, da die Hemmung des Hustenreflexes zu einem unerwünschten Sekretstau in den Bronchien mit einer Erhöhung des Risikos einer Atemwegsinfektion und eines Bronchospasmus führen kann.

Besonders bei Anwendung von Kindern und Jugendlichen ist folgendes zu beachten:

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthma bronchiale sein, daher ist Codipertussin Konzentrat – Tropfen zur Dämpfung dieses Hustens - insbesondere bei Kindern - nicht geeignet.

Bei vor bestehender Opioid-Abhängigkeit 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.

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100mg/pro Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat, welche allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose- Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten diese Arzneimittel nicht anwenden.

Für Diabetiker:

Saccharosegehalt von 2,8 g pro 2 Dosierlöffel (bzw. 1,4 g pro 1 Dosierlöffel) und Glucosegehalt von 0,6 g pro 2 Dosierlöffel (bzw. 0,3 g pro 1 Dosierlöffel) beachten! 2 Dosierlöffel enthält ca. 0,28 BE, 1 Dosierlöffel 0,14 BE.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Codein ist ein Substrat von CYP2D6. Die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden, kann zu einer gegenseitigen Erhöhung der Wirkstoffspiegel und zur Verzögerung der Elimination und somit u.a. zur Verstärkung der unerwünschten Wirkungen führen.

Dies betrifft insbesondere Antidepressiva (Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva), Betablocker (z.B. Metoprolol, Timolol) und bestimmte Antiarrhythmika (z.B. Flecainid).

Die gleichzeitige Verabreichung von MAO-Hemmern darf nicht erfolgen, da es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen wie Erregung, Krämpfe, Halluzinationen, Schwitzen, Blutdruckveränderungen und Muskelsteifheit kommen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit sedierender Wirkung, wie Narkotika, Hypnotika, Sedativa, Neuroleptika, H₁-Antihistaminika oder von Alkohol kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der sedierenden und atemdepressorischen Wirkungen dieser Substanzen führen.

Es sind keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt worden und daher sind auch keine Daten vorhanden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Es sind keine Daten zur Fertilität vorhanden.

Schwangerschaft:

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten vier Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Bei Neugeborenen, deren Mütter im letzten Schwangerschaftsdrittel Codein einnahmen wurden Entzugssymptome beobachtet.

Daher darf Codipertussin Konzentrat – Tropfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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.

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

Codein kann allein, in verstärktem Maße aber in Kombination mit Alkohol, Beruhigungsmitteln und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln die Konzentrationsfähigkeit herabsetzen. Vorsicht ist daher bei jeder Tätigkeit angezeigt, die eine erhöhte Konzentration erfordert, wie beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: >1/10	Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$	Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten: <1/10.000	
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: leichte Somnolenz, leichte Kopfschmerzen

Selten: Lethargie, Euphorie, Schlafstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege

Selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Nausea, epigastrische Beschwerden, Erbrechen (initial häufig)

Gelegentlich: Erhöhung des Tonus verschiedener Schließmuskeln (Magen, Harnblase, Gallengang)

Selten: Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: allergische Reaktionen (wie z.B. Rötung, Juckreiz)

Bei höheren Dosen können gelegentlich auftreten: Sehstörungen (verschlechterte visuomotorische Koordination, Miosis), Blutdruckabfall, Synkopen, Atemdepression, Lungenödem.

In höheren Dosen kann Codein die Ausschüttung signifikanter Mengen Histamin auslösen, wobei Hypotonie, kutane Vasodilatation, Erytheme, Urtikaria und – in seltenen Fällen – eine Bronchokonstriktion auftreten können.

Codein besitzt ein Abhängigkeitspotential und kann leichte Abstinenzerscheinungen erzeugen, auch bei Neugeborenen von Müttern mit Codein-Intoxikation (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Es sind keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt worden und daher sind auch in dieser Patientengruppe keine Daten zu besonderen Nebenwirkungen bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

A-1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung treten toxische Wirkungen auf. Die letale Dosis beim Erwachsenen wird mit Werten von 0,5-1 g Codein angegeben.

Bei Kindern muss altersabhängig mit einer toxischen Schwellendosis bei einer Einmaldosis ab 2 mg Codein/kg Körpergewicht gerechnet werden. Eine akute Überdosierung mit der Einmaldosis von 5 mg/kg kann tödlich verlaufen. Neu- und speziell Frühgeborene sind gegenüber Opioiden besonders empfindlich.

Eine Überdosierung von Codein äußert sich durch Atemdepression, extreme Somnolenz bis Stupor oder Koma, Muskelschwäche, meist Miosis, oft auch Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalten, gelegentlich (insbesondere bei Kindern) Krämpfe, desweiteren feuchtkalte Haut sowie manchmal Bradykardie und Hypotension, später Zyanose und Kreislaufkollaps.

Maßnahmen

Die Behandlung einer Überdosierung besteht in der Wiederherstellung des Gasaustausches mittels Intubation und assistierter oder kontrollierter Beatmung.

Eine codeinbedingte Atemdepression kann mit einer entsprechenden Dosis eines Opiatantagonisten z.B. Naloxon, behandelt werden, der bei gleichzeitiger Unterstützung der Atmung i.v. verabreicht wird. Es wird auf die Fachinformation solcher Präparate hingewiesen. Für den Fall der Verwendung von Naloxon muss dessen kurze Halbwertszeit beachtet werden.
Eine Magenentleerung kann zur Eliminierung von nichtresorbierten Wirkstoffresten zweckmäßig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code R05DA04

Codein ist ein Opiumalkaloid. Als reiner Morphinagonist setzt es die Reizschwelle des Hustenzentrums herab und dämpft dadurch den Hustenreiz und vermindert die Hustenfrequenz. Obwohl es die Häufigkeit des Hustens vermindert, kommt es zu keiner nennenswerten Beeinflussung der mukolytischen Wirkung des Expektorans.

Codein hat des Weiteren analgetische und antidiarrhoische Wirkungen, jedoch erst bei Dosierungen die deutlich über den antitussiv-wirkenden Dosierungen liegen.

Die Wirkdauer einer therapeutischen Dosis Codein beträgt 4 – 6 Stunden. Bei CYP2D6-defizienten Patienten kann sie beträchtlich verlängert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Zu den pharmakodynamischen Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen können keine Aussagen gemacht werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Codeinphosphat wird nach oraler Gabe in wässriger Lösung rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht ist. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 42 % und 71 % der verabreichten Dosis.

Verteilung

Proteinbindung: ca. 10 %

Verteilungsvolumen: ca. 3,4 l/kg.

Codein verteilt sich rasch in den Geweben und reichert sich in der Skelettmuskulatur, aber auch in Nieren, Lunge, Leber und Milz an. In das Gehirn treten hingegen nur geringe Mengen über, von denen der größte Teil mit geringer Affinität an verschiedene Opioidrezeptoren bindet.

Codein tritt in den fötalen Kreislauf über. In der Muttermilch können dosisabhängig pharmakodynamisch relevante Konzentrationen erreicht werden.

Biotransformation

Codein wird in der Leber in individuell sehr unterschiedlichem Ausmaß metabolisiert. Der Mechanismus verläuft vorwiegend über eine Glukurokonjugation (10 – 15 % der verabreichten Dosis) sowie über N-Demethylierung zu Norcodein (10 – 20 %) und O-Demethylierung zu Morphin (5 – 15%). Norcodein und Morphin werden ihrerseits zu Glukuroniden konjugiert.

Die O-Demethylierung von Codein verläuft über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 und unterliegt somit den gleichen genetischen Polymorphismus wie die 4-Hydroxylierung von Debrisoquin.

Personen mit einer homozygoten Mutation im entsprechenden Gen weisen ein CYP2D6-Defizit auf (beispielsweise in der Schweiz mit einer Inzidenz von 10 %), wodurch der metabolische Abbau von Codein stark verlangsamt wird.

Elimination

Plasma-Halbwertszeit: 2 - 3 Stunden.

Ausscheidung: Im Urin werden innerhalb von 48 Stunden 95 % der Dosis ausgeschieden, 5 % davon als unverändertes Codein, der Rest in Form von Konjugaten und Metaboliten.

Die Ausscheidung über die Faeces ist unbedeutend.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen:

Bei Patienten mit akuter Lebererkrankung und bei Personen mit CYP2D6 Mangel ist der Metabolismus von Codein stark verlangsamt und der Wirkstoff kann kumulieren (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit von Codein auf ca. 9 – 18 Stunden verlängert.

Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen können keine Aussagen gemacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Die Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Applikation an Ratten und Mäusen zeigten keine wesentlichen organotoxischen Effekte.

Mutagenes und Teratogenes Potential

In vitro und in vivo Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Codein.

Reproduktionstoxizität

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Saccharose, Glucosesirup, Ethanol (0,4 Vol %), Citronensäure-Monohydrat, Oleum Aurantii floris, Passionsfrucht-Konzentrat, β -Carotin, Xanthan Gum (Keltrol), gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 15°C – 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Braunglasflasche (DIN/ISO 719/4802) mit 50 ml Fassungsvermögen, gefüllt mit 33 ml Hustensaft und kindergesichertem HDPE-Schraubverschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise zur Handhabung

Vor jeder Anwendung ist die Flasche kräftig zu schütteln, um den Wirkstoff gleichmäßig in Suspension zu bringen. Ein Dosierlöffel liegt der Packung bei.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Donau-City-Straße 7
A-1220 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 17.832

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.03.1984

10. STAND DER INFORMATION

12/2015

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, wiederholte Abgabe verboten, apothekenpflichtig.