

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tryasol Codein forte, 30 mg/g Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Lösung (ca. 22 Tropfen) enthält 30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat, entsprechend 22,1 mg Codein*. 1 Tropfen = ca. 1 mg Codein.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol 96 %, Pfefferminzöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klare, farblose bis gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver, trockener Husten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Codein sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden.

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

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

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

Die Einnahme kann mit etwas Speise oder Getränken erfolgen.

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

Dauer der Anwendung

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.

Alter	Einzel-dosis Codein	Tagesmaximaldosis Codein
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	15–44 Tropfen (entsprechend 15–44 mg Codein), kann alle 6–8 Stunden wiederholt werden; in Einzelfällen bis zu 100 Tropfen (entsprechend 100 mg Codein)	176 Tropfen (entsprechend 176 mg Codein)

4.3 Gegenanzeigen

Tryasol Codein forte darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein, Pfefferminzöl 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;
- tiefer Bewusstlosigkeit;
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Tryasol Codein forte sollte 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;
- Asthma;
- chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen;
- produktivem Husten mit erheblicher Schleimproduktion, da es zu einem gefährlichen Sekretstau kommen kann;
- Gallenblasenspasmen;
- Krampferkrankungen;
- eingeschränkter Nierenfunktion;
- älteren Patienten.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Tryasol Codein forte und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine

alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Tryasol Codein forte zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und Bezugspersonen über die möglichen Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Tryasol Codein forte nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthma bronchiale sein, daher ist Tryasol Codein forte zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

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 zur Folge hat.

Allgemeine Symptome einer Opioidvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbre-

chen, 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:

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 %

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 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.

Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält 24 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme pro 44 Tropfen bis zu 0,4 g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Tryasol Codein forte und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie zum Beispiel Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin) sowie Antihistaminika (wie zum Beispiel Promethazin, Meclizol) und Antihypertonika, kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie zum Beispiel Tranylcypromin kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwir-

kungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Tryasol Codein forte sollte daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Tryasol Codein forte 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 zum Beispiel Buprenorphin, Pentazocin ist eine Wirkungsabschwächung von Tryasol Codein forte möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Tryasol Codein forte 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

Fertilität

Es liegen keine Untersuchungen zur Fertilität mit Tryasol Codein forte vor.

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, einschließlich Codein vor. Tryasol Codein forte darf 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 Tryasol Codein forte 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 Mutter-

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 – < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 – < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Stimmungsschwankungen

Erkrankungen des Nervensystems:

- Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit
- Gelegentlich: Schlafstörungen
- Nicht bekannt: Schwindelgefühl

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths:

Gelegentlich: Ohrgeräusche

Gefäßerkrankungen:

Nicht bekannt: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Kurzatmigkeit
Nicht bekannt: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation
- Gelegentlich: Mundtrockenheit
- Nicht bekannt: Abdominalschmerz, Pancreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

- Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem
- Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom
- Nicht bekannt: Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Gewichtszunahme

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

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist immer an eine Mehrfachintoxikation (z. B. in suizidaler Absicht) zu denken. Insbesondere verstärken Alkohol und zentral dämpfende Medikamente die Symptome einer Überdosierung von Codein.

Symptome einer Überdosierung

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein sind eine Depression des Zentralnervensystems sowie eine extreme Atemdepression. Die Symptome gleichen weitgehend denen der akuten Morphinvergiftung. Extreme Somnolenz bis zu Stupor und Koma können auftreten. Gleichzeitig treten in der Regel Miosis, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Harn- und Stuhlverhalten auf. Zyanose, Hypoxie, kalte Haut, Skelettmuskel-Tonus-Verlust und Areflexie kommen vor, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall; gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe auf.

Die wichtigsten Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

- allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen wie das Freihalten der Atemwege und Sauerstoffbeatmung,
 - Monitoring der Vitalparameter und gegebenenfalls entsprechende intensivmedizinische Maßnahmen,
- Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. Naloxon, wobei die Gabe bei ernsthaft vergifteten Patienten in hoher Dosierung und wiederholt erfolgen muss, da die Wirkungsdauer von
- Codein länger ist als die von Naloxon),
 - eine Beobachtung über 24 h wird empfohlen.

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 Opiatrezeptoren (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

Resorption

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

Biotransformation

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.

Elimination

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 Potential. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerezeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %, Pfefferminzöl, Orangen-Aroma, Saccharin-Natrium 2 H₂O und Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate
 Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Tropfeinsatz und kindergesichertem Verschluss zu 15 ml N 1, 30 ml N 2
 Anstaltspackung (10 × 30 ml)
 Anstaltspackung (10 × 15 ml)
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweis zum Öffnen der Flasche

Die Flasche besitzt einen kindergesicherten Verschluss. Zum Öffnen muss die Verschlusskappe nach unten gedrückt und gleichzeitig entgegen dem Uhrzeigersinn gedreht werden. Die Kindersicherung ist nur wirksam, wenn die Verschlusskappe nach Gebrauch bis zum Anschlag kräftig zuge dreht wird.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000073.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.07.1999/18.07.2005/30.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin