Resyl mit Codein-Tropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Tropflösung (= 30 Tropfen) enthält:

Guaifenesin	100 mg
Codeinphosphat-Hemihydrat	10 mg (entsprechend 7,5 mg Codein)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 427,4 mg Ethanol
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tropfen zum Einnehmen, farblose, gelbliche oder bräunliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung eines unproduktiven Hustenreizes und Förderung der Expektoration, vorwiegend bei Erkältungen der oberen Luftwege.
Resyl mit Codein wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Tropfen am besten in Wasser oder auf einem Stück Zucker einnehmen.
Erwachsene: 20 - 30 Tropfen 3 – 4-mal täglich.
1 ml der Lösung entspricht 30 Tropfen.
Das Dosierungsintervall zwischen zwei Einnahmen sollte 4 Stunden nicht unterschreiten.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen, daher ist eine Anwendung in diesen Altersgruppen nicht indiziert.

Spezielle Dosierungsanweisungen (siehe auch Abschnitt 5.1):

Das Dosierungsintervall muss verlängert werden bei:
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder CYP2D6-Defizit, da der Metabolismus verlangsamt ist.
- Patienten mit terminaler Nierensuffizienz oder Dialysepatienten, bei denen die Elimination von Codein verlangsamt ist.

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. der 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

Resyl mit Codein-Tropfen dürfen nicht angewendet werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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
- Myasthenia gravis
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind
- Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Resyl mit Codein 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.
Bei Patienten mit Lebererkrankungen oder Atemwegserkrankungen mit starker Schleimproduktion sowie bei eingeschränkter Atemfunktion bzw. Bewusstseinsstörungen ist Vorsicht geboten.
Bei Patienten mit Bronchialasthma besteht insbesondere bei Einnahme höherer Dosen das Risiko einer Bronchokonstriktion.
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.

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:

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%

Bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, Hypotension bei Hypovolämie oder CYP2D6-Mangel sollen Resyl mit Codein-Tropfen vorsichtshalber 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.
Bei Patienten mit produktivem Husten sollte Resyl mit Codein 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.
Guaifenesin kann falsch positive Resultate im 5-Hydroxyindolessigsäure-Test für das Carcinoid-Syndrom verursachen.
Dieses Arzneimittel enthält 427,4 mg Alkohol/ml und maximaler Einzeldosis. Das entspricht 10,8 ml Bier oder 4,5 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

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, H_1-Antihistaminika oder von Alkohol kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der sedierenden und atemdepressorischen Wirkungen dieser Substanzen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 letzen Schwangerschaftsdrittel Codein einnahmen, wurden Entzugssymptome beobachtet.
Daher darf Resyl mit Codein während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Stillzeit
Resyl mit 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 Daten zur Fertilität vor.

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

Resyl mit 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

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind dem Wirkstoff Codein zuzuschreiben.

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥1/10, Häufig: ≥1/100, <1/10, Gelegentlich: ≥1/1000, <1/100, Selten: ≥1/10000, <1/1000, Sehr selten: <1/10000, 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 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).

Durch den Wirkstoff Guaifenesin kann es in seltenen Fällen und besonders bei Patienten mit Asthma oder chronischer Urtikaria zu allergischen Hautreaktionen und in Einzelfällen zu Wärmegefühl, Bradykardie und Granulozytopenie kommen.

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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome:

Bei Überdosierung von Resyl mit Codein-Tropfen kann durch Guaifenesin eine Muskelrelaxation verursacht werden, doch überwiegen die durch Codein verursachten Wirkungen.

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, des weiteren feuchtkalte Haut sowie manchmal Bradykardie und Hypotension, später Zyanose und Kreislaufkollaps.

Die letale Dosis beim Erwachsenen wird mit Werten von 0,5 – 1 g Codein angegeben.

Kinder und Jugendliche

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.

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: Opium-Derivate und Expektoranzien
ATC-Code: R05FA02
Codein ist ein Opiumalkaloid. Als reiner Morphinagonist erhöht es die Reizschwelle des Hustenzentrums 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 Abschnitt 4.2 und 5.2).
Guaifenesin gehört chemisch zur Klasse der Guajakolderivate. Es verflüssigt das zähe Bronchialsekret und erleichtert das Abhusten, was zu einer Linderung des Hustenreizes beiträgt. Die Wirkdauer einer therapeutischen Dosis Guaifenesin beträgt 3 – 6 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Daten sind nur für Guaifenesin und Codein verfügbar, jedoch nicht für die Wirkstoffkombinationen, wie sie in Resyl mit Codein Tropfen vorliegt.

Codein

Absorption:

Codeinphosphat wird nach oraler Gabe in wässriger Lösung rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 42% und 71% der verabreichten Dosis.

Distribution:

Plasmakonzentration: Nach einmaliger oraler Verabreichung von 15 mg Codeinphosphat wird nach rund 1 Stunde eine mittlere maximale Plasmakonzentration von 32 ng/ml gemessen, wobei bis zu 85% in glukuronidierter Form vorliegen.
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.

Metabolismus:

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. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion auch Guaifenesin verzögert ausgeschieden wird.

Guaifenesin

Absorption:

Guaifenesin wird nach oraler Gabe einer wässrigen Lösung rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert.

Distribution:

Plasmakonzentration: 15 - 30 Minuten nach oraler Verabreichung von 100 mg Guaifenesin können maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten Wirkstoffes von 0,46 µg/ml nachgewiesen werden.
Proteinbindung: im Mittel 37%.
Es ist nicht bekannt, ob Guaifenesin die Plazentaschranke passiert oder in die Muttermilch übertritt.
Metabolismus:
Guaifenesin wird vorwiegend in der Leber und hauptsächlich zu Beta-(2-methoxyphenoxy)-Milchsäure metabolisiert.
Elimination:
Plasmahalbwertszeit: ca. 1 Stunde.
Ausscheidung: Guaifenesin wird in Form von Metaboliten rasch und nahezu vollständig durch die Nieren ausgeschieden. Im Urin erscheinen innerhalb 4 Stunden 81%, nach 24 Stunden 95% der Dosis ausschließlich in Form von Metaboliten, zum überwiegenden Teil als Beta-(2-Methoxyphenoxy)-milchsäure.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Codein
Chronische Toxizität
Die Merkmale der chronischen Anwendung sind durch das pharmakologische Profil von Codein bestimmt. Siehe dazu auch Nebenwirkungen (4.8), Wechselwirkungen (4.5), Warnhinweise (4.4) und Gegenanzeigen (4.3).
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 tumorerzeugendes Potential von Codein.
Reproduktionstoxizität
Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.
Mehrere epidemiologische Studien zeigten erhöhte Missbildungsraten im Zusammenhang mit Narkoanalgetika.
Guaifenesin
Gezielte toxikologische Untersuchungen zur Langzeittoxizität bzw. Reproduktionstoxizität sind nicht bekannt.
In vitro Untersuchungen zur Genotoxizität (Ames-Test) verliefen negativ.
Für Guaifenesin wird kein kanzerogenes Risiko angenommen. Allerdings liegen diesbezüglich keine gezielten Studien vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol, Ethanol, Saccharin, Aetheroleum Anisi, Anethol, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach erstmaligem Öffnen 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Einnahme eines wesentlichen Teils des Inhaltes oder des gesamten Inhaltes kann zu schweren Intoxikationserscheinungen führen und insbesondere bei Kleinkindern tödlich verlaufen. Die Präparate müssen daher für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.
Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasfläschchen mit Polyethylen-Senkrechttropfer und Schraubkappe aus Polyethylen.
Tropfflasche zu 15 und 30 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendungshinweis:
Fläschchen beim Tropfenzählen senkrecht halten.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

GSK-Gebro Consumer Healthcare GmbH
Bahnhofbichl 13
A-6391 Fieberbrunn
E-Mail: gsk@gebro.com

8. Zulassungsnummer

15.049

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
12. Mai 1972 / 24. Juni 2010
10. Stand der Information
Mai 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe auf Rezept, wiederholte Abgabe erlaubt, apothekenpflichtig.