

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracodin® N-Tropfen

1 g / 100 g Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Zur Anwendung bei Kindern ab 4 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen

Wirkstoff: Dihydrocodeinthiocyanat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Paracodin® N-Tropfen:

100 g Tropfen zum Einnehmen, Lösung enthalten: 1,000 g Dihydrocodeinthiocyanat

(1 g = 20 Tropfen entsprechen 10 mg Dihydrocodeinthiocyanat, entsprechend 8,3 mg Dihydrocodein)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitanwendung:

Zur symptomatischen Behandlung des Reizhustens (unproduktiver Husten).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Paracodin® N-Tropfen:

Alter (Jahre)	Tagesdosierung
4 - 6	4 – 8 Tropfen, entsprechend 2 – 4 mg Dihydrocodeinthiocyanat, 3 mal täglich
6 - 12	8 – 16 Tropfen, entsprechend 4 – 8 mg Dihydrocodeinthiocyanat, 3 mal täglich
Ab 12 und Erwachsene	16 – 48 Tropfen, entsprechend 8 – 24 mg Dihydrocodeinthiocyanat, 3 mal täglich

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Dihydrocodein verlangsamt; daher soll das Dosierungsintervall verlängert werden.

Zu Beginn der Behandlung sollte 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) (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Paracodin® N-Tropfen:

Paracodin® N-Tropfen sind gebrauchsfertig und können, falls erforderlich, auch vermischt mit Speisen und Getränken eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt. Sie ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Die Behandlung mit Paracodin® N-Tropfen soll nicht länger als einige Tage dauern.

Bei Persistieren des Hustens über einen Zeitraum von 2 – 3 Wochen hinaus muss eine diagnostische Abklärung durch den Arzt erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.3 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikationen sind:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Dihydrocodein und dessen Salze oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Asthma bronchiale
- Ateminsuffizienz, Atemdepression
- akuter Asthmaanfall
- Koma
- nahende Geburt
- drohende Frühgeburt
- Stillzeit
- Kinder unter 4 Jahren
- Da die Anwendung von Paracodin® N-Tropfen bei Asthma bronchiale kontraindiziert ist, sollte besonders beachtet werden, dass chronischer Husten bei Kindern häufig ein frühes Symptom eines Asthma bronchiale sein kann. Zur Dämpfung dieser Hustenzustände sind Paracodin® N-Tropfen nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Relative Kontraindikationen sind:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- gleichzeitige Anwendung von bestimmten stimmungsaufhellenden Arzneimitteln (MAO-Hemmern)
- chronische Verstopfung
- Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion
- Kopfverletzungen und/oder Zustände mit erhöhtem Hirndruck
- eingeschränkte Leberfunktion.
- vorbestehende Anfallsleiden.

Hinweis:

Bei produktivem Husten mit erheblicher Schleimproduktion ist die antitussive Behandlung mit Paracodin[®] N-Tropfen nur unter strenger Nutzen/Risiko-Abwägung mit besonderer Vorsicht durchzuführen.

Dihydrocodeinhaltige 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.

Zu Beginn der Behandlung sollte 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) (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Bei Persistieren des Hustens über einen Zeitraum von 2 – 3 Wochen hinaus muss eine diagnostische Abklärung durch den Arzt erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Die Behandlung von Patienten mit Z.n. Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphinkter Oddi können herzfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Dihydrocodein hat ein Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hochdosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden. Aufgrund des Abhängigkeitspotentials von Dihydrocodein ist eine längerfristige Anwendung von Paracodin[®] N-Tropfen zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten nicht sinnvoll.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung oder binnen 14 Tagen nach Beendigung der Therapie mit Antidepressiva vom MAO-Typ sind Wirkungen auf das Zentralnervensystem wie Erregungszustände, hohes Fieber sowie Veränderungen von Atmungs- und Kreislauf-funktionen möglich (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Es ist daher äußerste Vorsicht geboten und mit kleinen Dosen von Paracodin[®] N-Tropfen zu beginnen.

Zu einer Verstärkung der dämpfenden und atemhemmenden Wirkung (wie Müdigkeit und Benommenheit) kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Paracodin[®] N-Tropfen mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmitteln, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z.B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Antihistaminika (wie z.B. Promethazin, Meclozin), Antihypertonika.

Paracodin[®] N-Tropfen vermindern zusammen mit Alkohol die psychomotorische Leistungsfähigkeit stärker als die Einzelkomponenten.

Durch trizyklische Antidepressiva (z.B. Imipramin, Opipramol, Amitriptylin) kann eine Dihydrocodein-bedingte Minderung der Atmung verstärkt werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel wie z.B. Buprenorphin, Pentacozin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten) können die Wirkung von Paracodin[®] N-Tropfen abschwächen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Cimetidin und andere Arzneistoffe (z.B. Chinidin, Fluoxetin), die den Leberstoffwechsel beeinflussen, die Wirkung von Paracodin[®] N-Tropfen verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit in der Folge erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Dihydrocodein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Ausreichende Erfahrungen mit der Anwendung von Dihydrocodein an schwangeren Frauen liegen nicht vor. 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 vor. Paracodin[®] N-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 Paracodin[®] N-Tropfen kontraindiziert, da Dihydrocodein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Neugeborene sind gegenüber Opioiden besonders empfindlich.

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

Stillzeit:

Dihydrocodein wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann beim Säugling unerwünschte Wirkungen verursachen. Paracodin N-Tropfen dürfen in der Stillzeit daher nicht angewendet werden. Falls eine Behandlung mit Paracodin N-Tropfen während der Stillzeit unbedingt erforderlich ist, muss das Stillen unterbrochen werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
- Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- 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)

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

- gelegentlich: allergische Reaktionen, wie z.B. Pruritus und urtikarielles Exanthem
- selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödeme

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- sehr häufig: Übelkeit, u. U. bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation, Magen-Darm-Beschwerden
- gelegentlich: Mundtrockenheit

Erkrankungen des Nervensystems:

- häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Somnolenz
- gelegentlich: Schlafstörungen

Psychiatrische Erkrankungen:

- sehr selten: Euphorie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

- gelegentlich: Beeinträchtigung der Atmung (Dyspnoe, Atemdepression)

Augenerkrankungen:

- sehr selten: Funktionsstörungen der Augen, z.B. Miosis und Skotom

Herz-Kreislauf-System:

- sehr selten: Kreislaufversagen

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die Fähigkeit zur optischen Fixierung von Gegenständen (visuomotorische Koordination) und die Sehleistung verschlechtert sein.

Dihydrocodein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur z.B. Darmmuskulatur, Harnblasenmuskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Vergiftungen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten, bei Patienten mit vorbestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödem gerechnet 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

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung mit Paracodin[®] N-Tropfen können charakteristischerweise vor allem eine ausgeprägte Atemdepression sowie folgende andere einer Morphinvergiftung vergleichbare Symptome auftreten: Bewusstseins Einschränkungen (Somnolenz, Stupor bis hin zum Koma), meist verbunden mit Miosis, oft mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhaltung. Zyanose, Hypoxie, kalte Haut, Skelettmuskel-Tonusverlust und Are-flexie kommen vor, manchmal Bradykardie und Blutdruckabfall, gelegentlich, vor allem bei Kindern, Krämpfe.

Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind:

- a) Freihalten der Atemwege und Sauerstoffbeatmung
- b) Gabe eines Opiatantagonisten (z.B. Naloxon, wobei die Gabe wiederholt werden muss, da die Wirkungsdauer von Dihydrocodein länger ist als die von Naloxon)
- c) Monitoring der Vitalparameter und gegebenenfalls entsprechende intensivmedizinische Maßnahmen. Eine Beobachtung über 24 h wird empfohlen.

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 Dihydrocodein.

Paracodin[®] N-Tropfen enthalten Glycerol. Glycerol ist schädlich bei Anwendung hoher Dosen. Bei Anwendung von Glycerol in hohen Dosen können Kopfschmerzen, Magenbeschwerden (Magenvorstimmung) und Durchfall auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: natürliche Opioidalkaloide

ATC-Code: R05DA14

Dihydrocodein und dessen Salze sind Phenanthren-Alkaloide mit opiatagonistischen Eigenschaften. Sie wirken antitussiv und zentral analgetisch. Beide Wirkungen sind dosisabhängig. Die Wirkungen kommen teilweise über den Metaboliten Dihydromorphin zustande.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dihydrocodeinhydrogentartrat und Dihydrocodeinthiocyanat werden nach oraler Applikation rasch zu ca. 90 % resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit beider Substanzen liegt aufgrund eines ausgeprägten Leber-First-pass-Effektes nur bei 21 %. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 3,3 und 5,8 Stunden.

Hauptmetaboliten im Plasma sind unkonjugiertes und konjugiertes Dihydrocodein: 31 % einer einmaligen Dihydrocodein-Gabe wurden innerhalb von 25 Stunden als Dihydrocodein und 28–31 % als Dihydrocodein-6-konjugat ausgeschieden. Weitere

Metaboliten waren Nordihydrocodein (16–20 %), Nordihydrocodein-6-konjugat (5–6 %), Dihydromorphin-3- oder -6-konjugat (1–8 %) und Dihydromorphin (0,1–0,5 %).

Die Ausscheidung erfolgt vor allem renal in Form der genannten Metabolite.

Dihydrocodein und dessen Salze treten in den fetalen Kreislauf über.

In der Muttermilch werden nach Einnahme von Dihydrocodein und dessen Salzen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

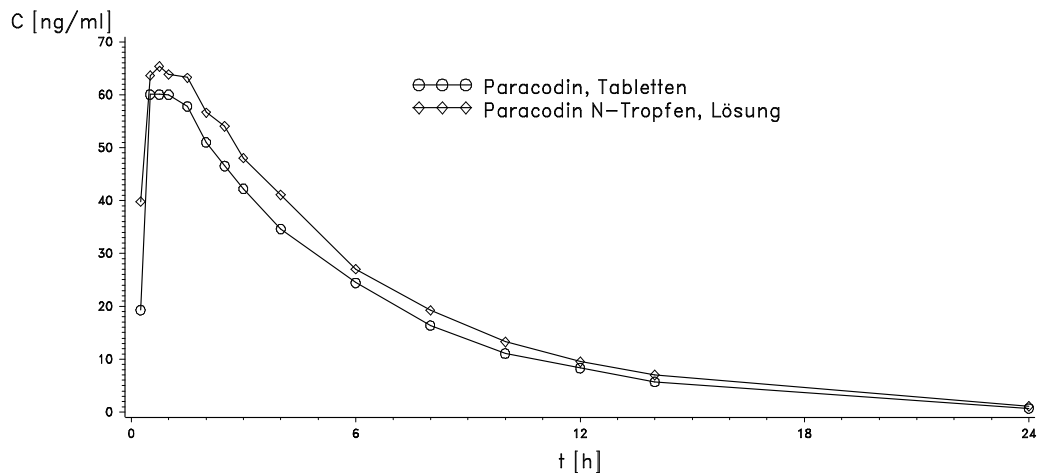
Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich von Paracodin[®] N-Tropfen, Lösung, zu Paracodin[®], Tabletten, nach Einmalgabe:

	Paracodin [®] N-Tropfen, 2,8 g Lösung (23,4 mg Dihydrocodein)	Paracodin [®] , 3 Tabletten (20,1 mg Dihydrocodein)
maximale Plasmakonzentration (C _{max}) [ng/ml]	74,15 (1,30)	70,49 (1,26)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}) [h]	0,75*	1,01*
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [ng × h/ml]	457,57 (1,21)	392,27 (1,21)

Angabe der Werte als geometrische Mittelwerte mit Dispersionsfaktor (Streuung) bzw. als Mediane (*)

Die relative Bioverfügbarkeit von Paracodin[®], Tabletten, betrug 99,9 % hinsichtlich der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im Vergleich zu Paracodin[®] N-Tropfen.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe nach Einmalgabe von 3 Tabletten Paracodin[®] und 2,8 g Lösung Paracodin[®] N-Tropfen in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Dihydrocodein zur wiederholten Anwendung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität liegen nicht vor.

Aus tierexperimentellen Studien mit dem strukturverwandten Codein zur Reproduktionstoxizität liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

In-vitro und in-vivo Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Paracodin® N-Tropfen:

Benzooesäure
Gereinigtes Wasser
Eukalyptus-Aroma
Glycerol 85 %
Natriumchlorid
Saccharin-Natrium
Thymian-Aroma
Zuckercouleur.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt bei Paracodin® N-Tropfen 3 Jahre.

Bei Paracodin® N-Tropfen beträgt die Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch 3 Monate.

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

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Paracodin® N-Tropfen:

Originalpackung mit 15 g Tropfen zum Einnehmen, Lösung

N 1

Originalpackung mit 30 g Tropfen zum Einnehmen, Lösung

N 2

Klinikpackung mit 20 g Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klinikpackung mit 200 g (10 x 20 g) Lösung

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
I-27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefon: 0039 0382 422008
Telefax: 0039 0382 525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

Paracodin[®] N-Tropfen: 6899549.00.02

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Paracodin[®] N-Tropfen: 19.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig