

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bronchosedal Codeine 9,0 mg/10 ml siroop

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Codeïnefosfaat hemihydraat 9,2 mg/10 ml, overeenkomend met codeïnefosfaat 9,0 mg/10 ml.  
Hulpstoffen met bekend effect: sucrose (7950 mg/10 ml).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van aandoeningen van de ademhalingswegen die met hoesten gepaard gaan. Bij een productieve hoest dient het eliminatieproces door hoesten gevrijwaard te worden. Symptomatische behandeling van hinderlijke, droge niet-productieve hoest, zoals een prikkelhoest, spastische hoest, kinkhoest en nachtelijke hoestbuien.  
Bronchosedal Codeine is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De behandeling met Bronchosedal Codeine is er op gericht de symptomen te onderdrukken; het gebruik moet dus beperkt blijven tot de kortst mogelijke periode en aan de laagst mogelijke dosis.

##### ***Pediatrische patiënten***

###### *Kinderen jonger dan 12 jaar*

Codeïne is gecontra-indiceerd voor kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.3).

###### *Kinderen in de leeftijd van 12 jaar tot 18 jaar*

Codeïne is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 12 jaar tot 18 jaar die een verminderde ademhalingsfunctie hebben (zie rubriek 4.4).

###### ***Jongeren van 12 tot 18 jaar***

De gebruikelijke dosis per keer bedraagt 10 ml (1 maatje).

Deze dosis mag 3 à 6 keer per dag worden toegediend.

Voor jongeren van 12 tot 18 jaar is de totale aanbevolen maximale dagelijkse dosis 60 ml (54 mg), ingenomen in afzonderlijke doses van niet meer dan 20 ml (18mg) binnen een periode van 24 uur.

###### ***Volwassenen***

De gebruikelijke dosis per keer bedraagt 15 ml (1 + ½ maatje).

Deze dosis mag 3 à 6 keer per dag worden toegediend.

Voor volwassenen is de totale aanbevolen maximale dagelijkse dosis 90 ml (81 mg), ingenomen in afzonderlijke doses van niet meer dan 30 ml (27 mg) binnen een periode van 24 uur.

**Ouderen, patiënten met nier- en leveraandoeningen**

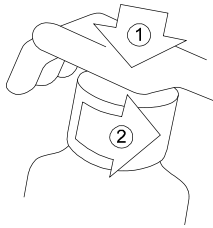
Bij deze patiënten dient de dosis verminderd te worden (zie § 4.4).

**Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

Elke fles Bronchosedal Codeine bevat een geïllustreerde doseerdop (met aanduiding van 2,5 ml, 5 ml en 10 ml).

De fles dient als volgt te worden geopend: duw de plasticen schroef dop naar beneden terwijl u tegen de wijzers van de klok in draait (zie figuur).

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.8).

Bronchosedal Codeine is gecontraïndiceerd:

- bij patiënten met longoedeem, een verminderde ademreserve en bronchiaal astma.
- bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen.
- bij vrouwen tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- bij patiënten van wie bekend is dat ze ultrasnelle metabolisatoren zijn van CYP2D6.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Codeïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een obstructieve luchtwegaandoening (of obstructie van de bovenste luchtwegen), acute ademhalingsdepressie, hypoxie of hypercapnie wegens een verhoogd risico op een ernstige ademhalingsdepressie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op centrale slaapapneu op een dosis-afhankelijke manier. Adviseer patiënten om hun dokter te informeren als ze een geschiedenis hebben van slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen of als ze symptomen van deze stoornis ervaren, bijvoorbeeld als iemand merkt dat ze stoppen met ademen tijdens de slaap.

Bij ernstig verzwakte patiënten, die meer risico lopen om een ademhalingsdepressie te krijgen, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt.

Bij patiënten die last hebben van slijmobstructie, onder meer bij sommige vormen van chronische bronchitis, moet Bronchosedal Codeine voorzichtig worden gedoseerd. De hoestreflex die de slijmen helpt ophoesten, moet immers behouden blijven.

Codeïne moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die gevoelig zijn aan de effecten van opioïden bv. bij de ziekte van Addison; aandoeningen van de galwegen, waaronder acute pancreatitis (kan spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken en verminderde gal- en pancreassecreties); hypothyroïdisme; prostaathypertrofie of vernauwing van de urethra, of obstructieve darmaandoeningen, en bij patiënten met een risico op paralytische ileus. Therapie moet gestopt worden vanaf het eerste teken van abdominale pijn of ademhalingsproblemen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypotensie aangezien ernstige hypotensie kan optreden bij deze patiënten.

Bronchosedal Codeine bevat 7,95 g sucrose per dosis van 10 ml. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-

intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bronchosedal Codeïne bevat 210 mg alcohol (ethanol) per dosis van 10 ml, hetgeen overeenkomt met minder dan 6 ml bier of 3 ml wijn per doseerdop. De kleine hoeveelheid alcohol in dit middel zal geen merkbaar effect hebben.

Bij ouderen en patiënten met nier- of leveraandoeningen moet codeïne voorzichtig gebruikt worden: bij bejaarden en patiënten met lever- en nierinsufficiëntie zal de dosis verlaagd worden omwille van een verhoogde overgevoeligheid voor codeïne enerzijds en vertraagde metabolisatieprocessen anderzijds.

Een reeds bestaande vertraagde intestinale transit kan nog versterkt worden door codeïne.

Dit product is uitsluitend bedoeld voor kortstondig gebruik. Gebruik dit product niet doorlopend zonder medische controle.

Als het hoesten aanhoudt of erger wordt, of als er nieuwe symptomen optreden, moet het gebruik bij patiënten worden gestopt en een arts worden geraadpleegd.

Codeïne is een opioïde middel. Bij langdurig gebruik en/of hoge doses van codeïne kunnen tolerantie en psychologische en fysieke afhankelijkheid optreden (zie rubriek 4.8).

Codeïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een risico lopen op bijkomende effecten op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5), en bij patiënten met convulsieve aandoeningen, hoofdletsels en aandoeningen waarbij de intracraniele druk verhoogd is.

Niet samen met alcohol gebruiken.

#### Bijzonder genotype:

##### CYP2D6 metabolisme

Codeïne wordt door het leverenzym CYP2D6 gemetaboliseerd tot morfine, zijn actieve metaboliet. Indien een patiënt een deficiëntie heeft van dit enzym of indien dit enzym helemaal ontbreekt, zal geen toereikend therapeutisch effect worden bereikt. Uit schattingen blijkt dat tot 7% van de Kaukasische populatie deze deficiëntie kan hebben. Indien de patiënt echter een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïdentoxiciteit, zelfs bij doses die gebruikelijk worden voorgeschreven. Deze patiënten zetten codeïne snel om in morfine, hetgeen leidt tot morfinegehalten in het serum die hoger zijn dan verwacht.

Algemene symptomen van opioïdentoxiciteit bestaan uit verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, kleine pupillen, misselijkheid, braken, constipatie en geen eetlust. In ernstige gevallen kunnen ze symptomen omvatten van circulatoire en respiratoire depressie, wat levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn.

Schattingen van de prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

Populatie	Prevalentie %
Afrikaans/Ethiopisch	29 %
Afrikaans-Amerikaans	3,4 % tot 6,5 %
Aziatisch	1,2 % tot 2 %
Kaukasisch	3,6 % tot 6,5 %
Grieks	6,0 %
Hongaars	1,9 %
Noord-Europees	1 % - 2 %

Risico op overlijden bij ultrasnelle metaboliseerders van codeïne: zelfs bij de gebruikelijke doseringen kunnen ultrasnelle metaboliseerders van codeïne een levensbedreigende of fatale respiratoire depressie krijgen of tekenen van overdosering (zoals extreme slaperigheid, verwardheid, of oppervlakkige ademhaling) ondervinden (zie rubriek 4.9).

Ademhalingsdepressie en overlijden zijn opgetreden bij kinderen die codeïne kregen gedurende de postoperatieve periode na een tonsillectomie en/of adenoïdectomie en bij wie er aanwijzingen bestonden dat zij ultrasnelle metaboliseerders van codeïne waren (d.w.z. meerdere kopieën van het gen voor iso-enzym 2D6 van cytochroom P450 of hoge morfineconcentraties). Kinderen die ultrasnelle metaboliseerders van codeïne zijn met obstructieve slaapapneu die behandeld worden met codeïne voor pijn na een tonsillectomie en/of adenoïdectomie kunnen vooral gevoelig zijn voor de ademhalingsdepressieve effecten van codeïne. Codeïne is tegenaangewezen bij ultrasnelle metaboliseerders en bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.3).

Bij het voorschrijven van codeïnebevattende producten moeten artsen de laagste effectieve dosis kiezen gedurende de kortst mogelijke tijd, en patiënten en verzorgers op de hoogte brengen van deze risico's en de tekenen van een morfine-overdosering (zie rubriek 4.9).

Personen met een gekende overgevoeligheid voor bepaalde andere opioïden kunnen een kruisovergevoeligheid vertonen ten opzichte van codeïne.

Het gebruik van het geneesmiddel dient bij de eerste tekenen van codeïnetoxiciteit, waaronder symptomen als extreme slaperigheid, verwardheid of, mogelijk levensbedreigende, oppervlakkige ademhaling, te worden gestaakt en er dient zo snel mogelijk medische hulp te worden ingeroepen.

#### Pediatrische patiënten

##### Kinderen met een verminderde ademhalingsfunctie

Codeïne is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten tussen 12 en 18 jaar bij wie de ademhalingsfunctie misschien verminderd is, waaronder neuromusculaire stoornissen, ernstige hart- of ademhalingsaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of longinfecties, meerdere traumata, grote chirurgische procedures of met obesitas of slaapapneu. Deze factoren kunnen de symptomen van morfinetoxiciteit verergeren.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Codeïnefosfaat kan de resorptie van antibiotica verhogen als gevolg van een vertraagde darmtransit. Depressoren van het centrale zenuwstelsel: gelijktijdig gebruik met depressoren van het centrale zenuwstelsel (bijv. barbituraten, chloralhydraat, benzodiazepines, fenothiazines, alcohol en centraal werkende spierverslappers) kan een bijkomende depressie van het centrale zenuwstelsel veroorzaken. Opioïde analgetica: gelijktijdig gebruik met andere opioïde receptoragonisten kan een bijkomende depressie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsdepressie en hypotensieve effecten veroorzaken. CYP2D6-remmers: er wordt verondersteld dat de analgetische werking van codeïne afhankelijk is van de door iso-enzym CYP2D6 van cytochroom P450 gekatalyseerde O-demethylering waarbij de actieve metaboliet morfine wordt gevormd, maar er zijn ook andere mechanismen genoemd. Een interactie met kinidine, methadon en paroxetine (CYP2D6-remmers) werd beschreven, die leidt tot verlaagde plasmaconcentraties van morfine waardoor mogelijk de analgetische werking van codeïne wordt verminderd.

Gelijktijdig gebruik van opioïde geneesmiddelen met andere geneesmiddelen die een invloed hebben op het serotonerg neurotransmitter systeem, zoals selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI's), serotonine en norepinefrine reuptake inhibitoren (SNRI's), tricyclische antidepressiva (TCAs), triptanen, 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonisten, geneesmiddelen die een invloed hebben op het serotonerg neurotransmitter systeem (mirtazepine, trazodone, tramadol) en monoamine oxidase (MAO) inhibitoren (om psychische stoornissen te behandelen en ook linezolid en intraveneus methyleen blauw), kan resulteren in serotonerg syndroom. Dit syndroom wordt enkel waargenomen bij gelijktijdig gebruik met opioïde pijn medicatie in hogere dosissen en niet met antitussiva.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde klinische onderzoeken naar het gebruik van codeïne onder vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Patiënten die zwanger zijn dienen een arts of apotheker te raadplegen voor gebruik.

##### Zwangerschap

Codeïne passeert de placenta. Pasgeboren zuigelingen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan codeïne kunnen een ontwenningssyndroom ontwikkelen (neonataal onthoudingssyndroom). In deze situatie zijn gevallen van cerebraal infarct gerapporteerd.

Codeïne dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de mogelijke voordelen van de behandeling voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de zich ontwikkelende foetus.

##### Borstvoeding

Codeïne is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Bij normale therapeutische doses kunnen codeïne en zijn actieve metaboliet in zeer kleine doses aanwezig zijn in de moedermelk. Het is onwaarschijnlijk dat dit een nadelig effect heeft op de met

moedermelk gevoede zuigeling. Indien de patiënt een ultrasnelle metaboliseerder is van CYP2D6, kunnen echter hogere gehalten van de actieve metaboliet, morfine, aanwezig zijn in de moedermelk en kunnen ze in zeer zeldzame gevallen leiden tot symptomen van opioïdentoxiciteit bij de zuigeling, wat fataal kan zijn.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bronchosedal Codeine heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gevoelige patiënten kan soms een lichte vorm van sedatie of duizeligheid optreden. Hoge dosissen kunnen de alertheid verminderen. In dat geval is voorzichtigheid geboden bij deelname aan het verkeer of bij bediening van machines (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van alcohol kan deze werking nog versterken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### *Post-marketing gegevens*

Bijwerkingen geïdentificeerd tijdens ervaringen met codeïne na het op de markt brengen, worden hieronder weergegeven. Frequenties worden vermeld op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ )

soms ( $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ )

zelden ( $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$ )

zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Aangezien de volgende bijwerkingen spontaan werden gemeld tijdens post-marketing ervaring, kan de frequentie niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens en wordt die daarom als 'Niet bekend' geclassificeerd.	
<i>Systeem/orgaanklasse</i> <i>Frequentie categorie</i>	<i>Bijwerking</i>
Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties
Psychische stoornissen Niet bekend	Delirium Euforische stemming
Zenuwstelselaandoeningen Niet bekend	Sedatie Bij hoge doses kunnen agitatie en/of convulsies bij kleine kinderen voorkomen Verhoogde CSV druk Myoclonus
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Niet bekend	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Niet bekend	Respiratoire depressie Bronchospasmen
Maagdarmsstelselaandoeningen Niet bekend	Maagdarmsstoornissen zoals dyspepsie, nausea, braken en constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen Niet bekend	Dermatitis

	Urticaria
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties Niet bekend	Bij langdurig gebruik van hoge doses kan afhankelijkheid van het morfintype optreden alsook ontwenningverschijnselen bij plotse stopzetting

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (www.eenbijwerkingmelden.be; adr@fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Risico's van overdosering van codeïne zijn asthenie, cardiorespiratoir arrest, hersenoedeem, coma, verwarde toestand, convulsie, geneesmiddelfrankelijkheid, vermoeidheid, hypotensie, hypoxie, ileus, miosis, nierfalen, ademhalingsdepressie en ademhalingsinsufficiëntie, stupor, braken en ontwenningssyndroom, droge mond, mictiestoornissen, vertigo, bradycardie, palpities, sedatie, huiduitslag, ataxie of agitatie.

Bij jonge kinderen kunnen na een overdosis met name agitatie en/of convulsies optreden. De totale hoeveelheid codeïnefosfaat hemihydraat in een fles Bronchosedal Codeïne bedraagt 184 mg. Dat is beduidend minder dan de toxische doseringsdrempel van 300 mg codeïnefosfaat of meer per dag (volwassenen). De toxische dosis bij kinderen is 5 mg of meer per kg lichaamsgewicht per innamen. Bronchosedal Codeïne moet buiten het bereik van kinderen bewaard worden. Bij een overdosis moet de patiënt onmiddellijk medische hulp zoeken of het Antigifcentrum contacteren.

#### *Behandeling:*

Als toch een overdosering optreedt, dient men een morfine-antagonist met minimale agonistische eigenschappen toe (b.v. naloxon): 0,4 mg I.V. bij volwassenen en 0,010 mg/kg I.V. bij kinderen, om de 2 à 3 minuten te herhalen indien nodig.

Bij bewuste patiënten kan een maagspoeling en de toediening van actieve kool toegepast worden.

Bij convulsies kan diazepam worden toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: –hoest- en verkoudheidsmiddelen, opium alkaloiden en derivaten.  
ATC-code: R05DA04

#### Werkingsmechanisme

Codeïnefosfaat (een morfinederivaat) is een relatief krachtige, centraal werkende hoestremmer. Zijn antitussief effect is het gevolg van een sterke onderdrukking van het hoestcentrum. Het oefent tevens een analgetische werking uit door het blokkeren of moduleren van de opiaatreceptoren. Bij overdosering kan ademhalingsdepressie optreden.

Codeïnefosfaat wordt bij normale doseringen niet beschouwd als een verdovend middel dat afhankelijkheid opwekt. Alleen bij gebruik van hoge dosissen ( $\pm$  200 mg/dag) of bij langdurig gebruik (zelfs van therapeutische dosissen) kan fysieke en psychische afhankelijkheid ontstaan. Het is veel minder euforiserend dan morfine en een onvolledig substituut ervan.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Langs orale weg wordt codeïnefosfaat voor 50 à 60 % geresorbeerd. De werking wordt reeds merkbaar na 15 tot 30 minuten.

#### Distributie

De plasmaconcentraties bereiken een piek na 1 uur. De halveringstijd bedraagt 2 tot 2 ½ uur. De gemiddelde werkingsduur is 3 tot 4 uur.

#### Biotransformatie

Codeïnefosfaat wordt door O- en N-demethylatie in de lever gemetaboliseerd tot morfine (10 %) en norcodeïne.

#### Eliminatie

Codeïne en zijn metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden, hoofdzakelijk als glucuronzuurconjugaten.

Codeïnefosfaat passeert door de placentaire barrière.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Anethol (bevat ethanol), melissespirtus, ethanol, bittere amandelsmaak (bevat ethanol), karamel (bevat ethanol), sucrose, gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er is geen onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Siroop met 9,2 mg/10 ml codeïnefosfaat hemihydraat, overeenkomend met 9,0 mg/10 ml codeïnefosfaat; fles met 200 ml.

Plastic doseerdop van 10 ml; de doseerdop heeft maatstreepjes voor 2,5 ml, 5 ml en 10 ml.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

Johnson & Johnson Consumer NV/SA  
Michel De Braeystraat 52  
2000 Antwerpen

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE176136

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning : 4 juli 1996

Datum van laatste verlenging : 4 juli 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2023

Goedkeuringsdatum: 08/2023

*V13.0\_b11.2*