

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BRONCHODINE 10mg/5ml siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml siroop bevat 2mg codeïnefosfaat hemihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect: Ethanol 96%, propyleenglycol, sucrose, methyl- en propylparahydroxybenzoaten, sorbitol (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop.

Helder, kleurloze tot lichtgele stroperige oplossing, met een sinaasappel geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BRONCHODINE is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar in de symptomatische behandeling van niet productieve hoest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximale dosis codeïne bij volwassenen is 120mg per dag.

Bij kinderen jonger dan 18 jaar, de maximale dosis is 1mg/kg per dag.

Volwassenen

10mg (5ml of 1 koffielepel) elke 4 tot 6 uur.

Het langdurig gebruik zonder nauwkeurige diagnose wordt niet aanbevolen.

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).

10mg (5ml of 1 koffielepel) 4 keer per dag.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De fles schudden vóór gebruik.

De fles dient als volgt te worden geopend: duw de plastieken schroefdop 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Belangrijke vermindering van de ademhalingsfunctie (vooral in astma en emfyseem).
- Productieve hoest.
- 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 kan gewenning veroorzaken, derhalve wordt een verlengd gebruik afgeraden.

Codeïne kan het reactievermogen en de concentratie verminderen.

De productieve hoest, die een essentieel deel van de broncho-pulmonair verdediging is, moet gerespecteerd worden.

Het is onlogisch om een expectorantia of een mucolytica aan een antitussief te verenigen.

De toediening zal zo kort als mogelijk zijn, te meer als de hoest voortduurt, een herevaluatie van de klinische dient dan uitgevoerd te worden.

Bij oude patiënten en de patiënten die aan een nier- of leverinsufficiëntie lijden, zal de dosis verminderd worden ten gevolge van een grotere overgevoeligheid voor codeïne enerzijds en de vertraging van het metabolisme proces anderzijds.

Een bestaande vertraagde intestinaal transit kan door codeïne versterkt worden.

Het zal nodig zijn om bijzonder voorzichtig te zijn in het geval van de behandeling door codeïne van patiënten die, voorts, convulsies, een staat van hoge hersendruk, een cerebrosпинаal trauma, een hypothyroïdie, de ziekte van Addison, een hypertrofisch voorstanderklier, een urethrale hinderpaal of nog een overgevoeligheid aan de opiumderivaten presenteren.

Risico van gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen, zoals de benzodiazepines of verwante geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik van BRONCHODINE en sederende geneesmiddelen zoals de benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven van codeïne met deze sederende geneesmiddelen voorbehouden worden voor patiënten bij wie geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Als een beslissing wordt genomen om BRONCHODINE gelijktijdig voor te schrijven met sederende geneesmiddelen, moet de laagste doeltreffende dosis gebruikt worden en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun zorgverleners te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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% tot 2%

Kinderen met een verminderde ademhalingsfunctie

Codeïne is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen bij wie de ademhalingsfunctie verminderd is, waaronder neuromusculaire stoornissen, ernstige hart- of ademhalingsaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of longinfecties, meerdere traumata of grote chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van morfinetoxiciteit verergeren.

Dit geneesmiddel bevat:

- 5.0 mg natriumbenzoaat per 5ml (1 koffielepel).
- 2.0 mg alcohol (ethanol) per 5ml. De hoeveelheid per 5ml in dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 1ml bier of 1ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.
- 251 mg propyleenglycol per 5ml.
- 2,5g sucrose per 5ml (1 koffielepel) . Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Methyl- en propylparahydroxybenzoaten: deze componenten kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).
- 351 mg sorbitol per 5ml. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gelijktijdig innemen van codeïne en alcohol, verdovende middelen, hypnotisch en sedativa, neuroleptica, narcotische pijnstillers, MAO-inhibitoren kan het effect van codeïne op het centraal

zenuwstelsel (ademhalingsdepressie, sedatie) verhogen.

Sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende geneesmiddelen zoals de benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood omwille van een bijkomend onderdrukkend effect van het CZS. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Niet gebruiken tijdens de zwangerschap, vermits de gegevens over onschadelijkheid van codeïne voor de foetus onvoldoende zijn.

Borstvoeding

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

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

Geen gegevens beschikbaar.

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

BRONCHODINE heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Codeïne kan sedatie veroorzaken; Het is afgeraden om een voertuig te besturen of machines te gebruiken.

De samenstelling van de siroop bevat alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen, die in de literatuur worden beschreven, worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en frequentie ingedeeld.

De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Gekruiste gevoeligheidsreactie, anafylactische reactie.	Niet bekend
Psychische stoornissen	Delier.	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie, convulsies bij jonge kinderen, duizeligheid, verhoging van de hersenvocht druk, myoclonus.	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsdepressie bij hoge dosissen.	Niet bekend

Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken, constipatie en misselijkheid.	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties veroorzaakt door overgevoeligheid aan codeïne, huidvasodilatatie.	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myasthenia gravis.	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Urine inhouding, acute nierinsufficiëntie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	De parahydroxybenzoaten kunnen de oorzaak zijn van allergische reacties. De toediening van codeïne kan gewenning meebrengen.	Niet bekend

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie - Postbus 97 - B-1000 Brussel Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Ademhalingsdepressie, hypotensie, coma en collaps.

Bij kinderen zijn er vooral convulsies en opwinding die zich in geval van overdosering voordoen.

Diazepam kan in geval van convulsies toegediend worden.

Behandeling

De patiënt laten uitbraken als hij zich bewust is.

Naloxone toedienen (volwassenen: 0,4 - 0,8mg IV; kinderen: 0,01mg/kg IV).

Op de dienst intensieve zorgen in het ziekenhuis opnemen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitussiva - opium alkaloiden en derivaten.

ATC-code: R05DA04.

Codeïne is een alkaloid van opium. Zij bezit verstoppende en kalmerende eigenschappen. Zij belemmert eveneens de hoest. Zij is dus een narcotische antitussief.

Codeïne bezit eveneens pijnstillende eigenschappen die zich voordoen aan hogere dosissen dan deze geadviseerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Codeïne wordt goed door het maagdarmlkanaal geabsorbeerd. Zij bewerkstelligt haar effect na 15 - 30 minuten met een maximum na 1 - 2 uur en een actie duur van 3 - 4 uur. Het half-leven is 3 - 4 uur. Zij is in de lever gemetaboliseerd. Zij wordt hoofdzakelijk uitgescheiden door de nier in de vorm van glucuroconjugaten.

De verbinding aan de plasma eiwitten bedraagt 25%.

Ultrasnelle 2D6 metaboliseerders vertonen een risico van ernstige ademhalingsdepressie, zelfs bij normale dosissen, en deze personen vormen niet een groep die men duidelijk kan identificeren:

- Het genetisch polymorfisme van CYP2D6 brengt een aanzienlijke onzekerheid en variabiliteit mee van de doeltreffendheid en de veiligheid van geneesmiddelen waaronder codeïne zowel bij kinderen als bij volwassenen.
- Een studie heeft aangetoond dat plasmaspiegels van morfine ongeveer 50% hoger liggen bij ultrasnelle 2D6 metaboliseerders als bij snelle metaboliseerders; na de inname van een enkele dosis 30mg codeïne, hebben 91% van de ultrasnelle metaboliseerders sedatie ondervonden tegenover 50% bij de snelle metaboliseerders.
- Het genotype van de 2D6 metaboliseerders is niet bekend en onvoorzienbaar, eender wie kan een ultrasnelle metaboliseerder zijn zonder het te weten; alléén een genetische test kan uitmaken of een patiënt een snelle of ultrasnelle metaboliseerder is.
- Er bestaat voor codeïne geen limietconcentratie waaronder het gebruik van codeïne veilig is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat.

Natriumbenzoaat (E211).

Ethanol 96%.

Propyleenglycol (E1520).

Sucrose.

Methylparahydroxybenzoaat (E218).

Propylparahydroxybenzoaat (E216).

Sorbitol (E420).

Sinaasappel aroma.

Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen fles met 180ml siroop, afgesloten met een witte plasticen kindveilige sluiting.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Samenvatting van de kenmerken van het product

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

LABORATOIRES STEROP NV - Scheutlaan 46-50 - B-1070 Brussel.

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

BE033424

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/12/1973

Datum van laatste verlenging: 26/08/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2020

Goedkeuringsdatum: 12/2020