

## **Geleitwort des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) zur 20. Aktualisierungslieferung**

### **Standardzulassungen – ein altbewährtes System für eine schnelle, qualitätsgesicherte Patientenversorgung**

Basierend auf Angaben des PharmNet.Bund Portals (Stand 01/12/21) ist aktuell die Nutzung von ca. 41.000 Arzneimitteln auf Basis von Standardzulassungen angezeigt, wobei sowohl apothekenpflichtige als auch freiverkäufliche Arzneimittel unter diese Zahl fallen. Diese breite Nutzung der Standardzulassungen verdeutlicht die Bedeutung dieses Instruments sowohl für pharmazeutische Unternehmen als auch für Apotheken.

Das System der Standardzulassungen, bei denen es sich ausnahmslos um Zulassungen für bekannte Wirkstoffe handelt, die seit langem im Einsatz sind und für die die Anforderungen an die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erwiesen sind (§ 36 Abs. 1 Satz 1 AMG), bietet den nutzenden Unternehmen und Apotheken zahlreiche Vorteile.

Einer der wichtigsten Vorteile ist der Aspekt, dass Standardzulassungen ein unbürokratisches, einfaches und gut funktionierendes Instrument darstellen, welches es sowohl pharmazeutischen Unternehmen als auch den Apotheken (vor dem Hintergrund der Freistellung von der Pflicht zur (Individual)-Zulassung) erlaubt, standardisierte Arzneimittel auf den Markt zu bringen, ohne dazu ein aufwändiges individuelles Zulassungsverfahren zu betreiben. Diese Entbürokratisierung kommt neben den Nutzern auch den Zulassungs- und Überwachungsbehörden zugute, die durch die aktuelle Covid-19-Pandemie mit zusätzlichen Herausforderungen umzugehen haben. Die Anmeldung der Nutzung einer Standardzulassung über das PharmNet.Bund-Portal des BfArM kann auf einfachem Wege elektronisch angezeigt werden. Dasselbe Prozedere gilt für die Anzeige von Änderungen oder der Beendigung des Inverkehrbringens.

Neben dem Gesichtspunkt des sehr niederschweligen Zugangs sowie der einfachen, gut funktionierenden Handhabung der Standardzulassungen in Bezug auf Nutzung und Maintenance spielt auch der Kostenfaktor eine große Rolle in diesem System. Die Nutzung von Standardzulassungen ist derzeit mit vergleichsweise minimalen Kosten und geringem regulatorischem Aufwand verbunden, was es insbesondere kleinen und mittelständischen Unternehmen erlaubt, Arzneimittel mittels einer Standardzulassung in den Handel zu bringen. Die preisgünstige Zulassung sowie die geringeren Kosten für die Aufrechterhaltung einer Standardzulassung führen überdies dazu, dass die Marktpreise dieser standardisierten Produkte geringgehalten werden können. Davon profitiert neben den Verbrauchern im Falle von erstattungsfähigen Präparaten auch das Gesundheitssystem, was ebenfalls einen großen Vorteil der Standardzulassungen darstellt. Zudem ist es mit Hilfe der Standardzulassungen möglich, Arzneimittel kostendeckend zu vermarkten, die nur in geringem Umfang benötigt werden. Eine Einzelzulassung für solche Nischenprodukte wäre nicht rentabel und würde dazu führen, dass diese Produkte für die Therapie nicht erhalten werden könnten.

Ein weiterer, bedeutsamer Aspekt, der die Wichtigkeit der Standardzulassungen betont, ist das hohe Qualitäts- sowie Sicherheitsniveau dieser. Neben der belegten Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Standardzulassungen gelten für diese Arzneimittel reguläre GMP- und Pharmakovigilanz-Anforderungen. Daher leisten diese standardisierten Zulassungen für Arzneimittel insbesondere im Grenzbereich zu Lebensmitteln, Kosmetika oder auch zu Bioziden aufgrund der höheren Qualitätsanforderungen einen wesentlichen Beitrag zum Verbraucherschutz.

Nicht zuletzt ist ein großer Vorteil der Standardzulassungen auch darin zu sehen, dass einige dieser einen wesentlichen Beitrag zur schnellen, qualitätsgesicherten Patientenversorgung leisten können. Hier wäre u. a. die schnelle Versorgung der Bevölkerung mit Desinfektionsmitteln zur hygieni-

schen Händedesinfektion zu erwähnen, die während der Covid-19-Pandemie u. a. über Standardzulassungen schnell und in ausreichend hoher Zahl verfügbar gemacht werden konnten.

Schlussendlich ist festzuhalten, dass das System der Standardzulassungen einen wertvollen Beitrag für eine schnelle, qualitätsgesicherte und kostengünstige Patientenversorgung - insbesondere auch im Hospitalbereich oder mit Nischenprodukten - leistet, die das Gesundheitssystem dauerhaft entlastet und zum Verbraucherschutz beiträgt. Es sollte daher langfristig erhalten bleiben.

Bonn, den 09. Dezember 2021

S. Pick / B. Ewert

**Codeinphosphat-Kapseln 30 mg**

VO-Nr. 77

- 1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels**  
Codeinphosphat-Kapseln 30 mg
- 2 Darreichungsform**  
Kapseln.
- 3 Zusammensetzung**  
Enthält 30 mg Codeinphosphathemihydrat entsprechend 22,1 mg Codein (wasserfreie Base).
- 4 Herstellungsvorschrift**  
Entfällt.
- 5 Inprozesskontrollen**  
Entfällt.
- 6 Eigenschaften und Prüfungen**
- 6.1 Aussehen, Eigenschaften  
Weiße, nichtüberzogene Kapseln.
- 6.2 Auflösungs geschwindigkeit  
Innerhalb von 45 min müssen 75 % (Q) der pro Kapsel deklarierten Menge Codeinphosphat aufgelöst sein.  
Auflösungsmedium: 900 ml Wasser.  
Methode: Blattrührer-Methode.  
Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min.
- 6.3 Gehalt  
95,0 bis 105,0 % der pro Kapsel deklarierten Menge Codeinphosphat x ½ H<sub>2</sub>O.
- 6.4 Haltbarkeit  
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.
- 7 Behältnisse**  
Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz als geeignete kindergesicherte Verpackung.

**8 Kennzeichnung**

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer  
2599.99.99

8.2 Art der Anwendung  
Zum Einnehmen.

8.3 Hinweis  
Verschreibungspflichtig.

**9 Packungsbeilage**

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.  
Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.  
Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.  
Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

Was in dieser Packungsbeilage steht

- 9.1 Was ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg und wofür wird es angewendet?
  - 9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg beachten?
  - 9.3 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg einzunehmen?
  - 9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?
  - 9.5 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg aufzubewahren?
  - 9.6 Weitere Informationen
- 9.1 Was ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg und wofür wird es angewendet?  
Codeinphosphat-Kapseln 30 mg wird angewendet zur symptomatischen Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).
- 9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat Kapseln 30 mg beachten?
- 9.2.1 Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie überempfindlich gegenüber bzw. allergisch auf Codein oder einen der sonstigen Bestandteile von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg sind,
  - wenn Sie eine funktionelle Atemschwäche (Ateminsuffizienz) oder Atemhemmung (Atemdepression) haben,
  - wenn Sie einen akuten Asthmaanfall erleiden,

- wenn Sie einen chronischen Husten haben, der z. B. ein Warnzeichen für ein beginnendes Asthma bronchiale sein kann, worauf insbesondere bei Kindern zu achten ist,
- von Kindern unter 12 Jahren,
- wenn Sie kurz vor der Niederkunft stehen,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie wissen, dass Sie Codein sehr rasch zu Morphin verstoffwechseln,
- wenn bei Ihnen eine drohende Frühgeburt festgestellt wurde,
- bei tiefer Bewusstlosigkeit (Koma).

9.2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg ist erforderlich,

- wenn Sie von Opioiden abhängig sind,
- wenn Sie unter Bewusstseinsstörungen leiden,
- wenn Sie Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen, die mit erhöhtem Hirndruck einhergehen) und Störungen der Atemfunktion haben,
- wenn Ihnen die Gallenblase entfernt wurde (Zustand nach Cholezystektomie),
- bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- bei älteren Patienten,
- bei höheren Dosen, wenn Sie unter niedrigem Blutdruck aufgrund von Flüssigkeitsmangel leiden.

Abhängig von der individuellen Fähigkeit, Codein abzubauen, kann es auch bei von Ihrem Arzt empfohlenen Dosen von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zu Zeichen einer Überdosierung kommen. Falls Sie Symptome wie Sehstörungen, Benommenheit, Müdigkeit, Magenschmerzen oder Kreislaufprobleme feststellen, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

#### Kinder

Kinder im Alter von unter 12 Jahren dürfen Codein nicht einnehmen.

#### Jugendliche ab 12 Jahren

Codein wird bei Jugendlichen mit eingeschränkter Atemfunktion zur Behandlung von Husten oder Erkältung nicht empfohlen.

Codein wird durch ein Enzym in der Leber zu Morphin umgewandelt. Morphin ist die Substanz, die die Wirkungen des Codein hervorruft. Einige Personen verfügen über eine abgewandelte Form dieses Enzyms, was unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Bei einigen Personen entsteht kein Morphin oder nur in sehr geringen Mengen und es wird keine ausreichende Wirkung auf ihre Hustensymptome erreicht. Bei anderen Personen wiederum ist es wahrscheinlicher, dass bei ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, da eine sehr hohe Menge Morphin gebildet wird. Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und holen Sie sofort ärztlichen Rat ein: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, enge Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Codeinphosphat-Kapseln 30 mg beeinflusst werden.

Zu verstärkter Müdigkeit, Benommenheit und Dämpfung des Atemantriebs kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmitteln, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Mitteln zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika wie z. B. Promethazin, Meclozin), blutdrucksenkenden Mitteln (Antihypertonika).

Durch bestimmte Mittel gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva), wie z. B. Imipramin, Amitriptylin und Opipramol, kann eine codeinbedingte Beeinträchtigung der Atmung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln gegen Depressionen (MAO-Hemmern), wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat Kapseln 30 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel wie z. B. Buprenorphin, Pentazocin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten) können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg abschwächen.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit in der Folge erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

#### Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken. Codeinphosphat-Kapseln 30 mg vermindert zusammen mit Alkohol die Fähigkeit zur Lösung komplexer Aufgaben und das Konzentrationsvermögen (psychomotorische Leistungsfähigkeit) stärker als die Einzelstoffe.

#### Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg nur auf ausdrückliche Verordnung Ihres Arztes einnehmen, da unerwünschte Wirkungen auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes nicht ausgeschlossen werden können.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt dürfen Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg nicht anwenden, da der in Codeinphosphat-Kapseln 30 mg enthaltene Wirkstoff Codein vom ungeborenen Kind aufgenommen wird und beim Neugeborenen zu Atemstörungen führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg kann sich eine Codeinabhängigkeit des ungeborenen Kindes entwickeln. Berichte über Entzugserscheinun-

gen beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Drittel der Schwangerschaft liegen vor.

Bitte wenden Sie sich daher umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, um gemeinsam über eine Fortsetzung oder eine Umstellung der Therapie zu beraten.

#### Stillzeit

Nehmen Sie Codein nicht ein, wenn Sie stillen. Codein und Morphin gehen in die Muttermilch über.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

### 9.3 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### Wie und wann sollten Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg einnehmen?

Die Kapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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

#### Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene erhalten 1 bis 2 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 22,1 bzw. 44,2 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 8 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 176,8 mg Codein).

#### Hinweis

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflicht) können größere Dosierungsabstände erforderlich sein, weil die Ausscheidung von Codein verlangsamt erfolgt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zu stark oder zu schwach ist.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

### 9.3.1 Wenn Sie eine größere Menge Codeinphosphat-Kapseln 30 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die extreme Verringerung des Atemantriebs. Die Symptome gleichen weitgehend denen der akuten Morphinvergiftung mit extremer Schläfrigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Gleichzeitig treten in der Regel enge Pupillen, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Harn- und Stuhilverhalten auf. Unterversorgung mit Sauerstoff (Zyanose, Hypoxie), kalte Haut, herabgesetzte Muskel-

spannung und fehlende Reflexe kommen vor, mitunter auch Verlangsamung der Herzfrequenz und Blutdruckabfall; gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe auf.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Codeinphosphat-Kapseln 30 mg ist in jedem Fall sofort ein Arzt zu verständigen.

### 9.3.2 Wenn Sie die Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### 9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Codeinphosphat-Kapseln 30 mg Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Haut

Gelegentlich: Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (urtikarielles Exanthem).

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

#### Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Verstopfung (Obstipation).

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

#### Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

#### Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

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

Ebenfalls können Störungen des Atemantriebes (Atemdepression) und krankhafte Hochstimmung (Euphorie) auftreten.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskelspannungszustand (Muskeltonus) der unwillkürlichen Muskeln (glatten Muskulatur) z. B. Darmmuskulatur oder Harnblasenmuskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Vergiftungen können Ohnmachtsanfälle (Synkopen) und Blutdruckabfall auftreten, bei Patienten mit bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödemen gerechnet werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 9.5 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Packmittel] angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

#### 9.6 Weitere Informationen

Der wirksame Bestandteil ist Codein (unter dem Begriff Codein wird die wasserfreie Base verstanden).

1 Kapsel Codeinphosphat-Kapseln 30 mg enthält 22,1 mg Codein.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angaben entsprechend der Zusammensetzung]

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg ist in Packungen mit [Gewicht oder Rauminhalt oder Stückzahl/Darreichungsform] erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

### 10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

#### 10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

#### 10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

RESPIRATIONSTRAKT – HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSPRÄPARATE – ANTITUSSIVA, EXKL. KOMBINATIONEN MIT EXPEKTORANZIEN – Opium-Alkaloide und Derivate – Codein.

ATC-Code R05DA04

#### 10.3 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

#### 10.4 Gegenanzeigen

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akutem Asthmaanfall,
- Koma,
- Kindern unter 12 Jahren,
- nahender Geburt,
- drohender Fehlgeburt,
- tiefer Bewusstlosigkeit,
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 10.7).

#### 10.4.1 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg 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,
- älteren Patienten,
- chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Codeinphosphat-Kapseln 30 mg nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthmas bronchiale sein, daher ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

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.

Bei vorher bestehender Opioidabhängigkeit (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, 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 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

### Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich z.B. 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.

## 10.5 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Haut

Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem.

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

#### Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation.

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

#### Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

#### Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

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

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 10.6 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln, wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (über additive 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 z. B. Buprenorphin oder Pentazocin, ist eine Wirkungsabschwächung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

## 10.7 Warnhinweise

### Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein, vor. Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten 3 Monate, nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

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

#### Stillzeit

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 10.4).

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.

Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Im Allgemeinen ist eine einmalige Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg in der empfohlenen Dosierung mit dem Stillen zu vereinbaren. Jedoch können unerwünschte Wirkungen auf den Säugling bei einer wiederholten Behandlung während der Stillzeit nicht ausgeschlossen werden. Ist eine derartige Therapie erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Es muss auf Nebenwirkungen geachtet werden wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie, die auf eine Morphin-Intoxikation hindeuten.

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, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährvoller Tätigkeiten beeinträchtigt werden.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.9 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Reizhusten ist die Dosierung je nach Ausprägung von Hustenfrequenz und -stärke dem Krankheitsbild innerhalb der vorgegebenen Dosierungsgrenzen von 15 bis 44 mg Codein pro Tag mit einer Tagesmaximaldosis von 200 mg Codein anzupassen.

Danach erhalten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene 1 bis 2 Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 22,1 bzw. 44,2 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 8 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 176,8 mg Codein).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

10.10 Art der Anwendung

Die Kapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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 mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel einer Überdosierung

Symptome

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalten, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall auftreten. Gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, Krämpfe auf.

Diese Symptome können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärkt werden.

Therapie

Als Antidot stehen Opioidantagonisten (z. B. Naloxonhydrochlorid) zur Verfügung. Nach deren Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opioidantagonisten kürzer ist als die des Codeins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit

Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: R05DA04

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opioidagonistischen Eigenschaften, das früher aus Schlafmohn gewonnen wurde. Es wirkt dosisabhängig zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkungen werden zum Teil über die Bindung an supraspinale Opioidrezeptoren ( $\mu$ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außergewöhnlich niedrige Affinität zu den Opioidrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkungen wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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.

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.

#### Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

#### 10.13 Sonstige Hinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

#### 10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).