

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Codicaps® mono 30 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel enthält 30 mg Codein 1 H₂O, entsprechend 28,3 mg Codein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Codicaps mono ist als einfarbig braune, opake Weichkapsel in oval länglicher Kapsel-form erhältlich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Codein sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden. Bei Reizhusten ist die Dosierung je nach Ausprägung von Hustenfrequenz und -stärke dem Krankheitsbild innerhalb der vorgegebenen Dosierungsgrenzen entsprechend der oben stehenden Tabelle anzupassen.

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 12 Jahren

Codein ist bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3).

Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren

Die Anwendung von Codein wird bei Kindern im Alter von 12 bis 18 Jahren mit eingeschränkter Atemfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 2 Wochen hinaus muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Codicaps mono darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Ateminsuffizienz.
- Atemdepression.
- Pneumonie.
- akutem Asthmaanfall.

Alter	Einzeldosis Codein	Tagesmaximaldosis Codein
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	Die Einnahme von 1 Kapsel (entsprechend 28,3 mg Codein), kann alle 8–12 Stunden wiederholt werden; in Einzelfällen bis zu 3 Kapseln (entsprechend 84,9 mg Codein)	7 Kapseln (entsprechend 198 mg Codein)

- Koma.
- Kindern unter 12 Jahren aufgrund eines erhöhten Risikos des Auftretens von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.
- nahender Geburt.
- drohender Frühgeburt.
- tiefer Bewusstlosigkeit.
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind.
- Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) unmittelbar nach Tonsillektomie und/oder Adenektomie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Codicaps mono 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.
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.
- Schwangeren.

Bei Hypotonie und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte *Codicaps mono* nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthma bronchiale sein, daher ist *Codicaps mono* zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hochdosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorbestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Codein wird von Heroin-abhängigen 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.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von *Codicaps mono* zusammen mit Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit Sedativa auf die Patienten beschränkt, für die keine Therapiealternativen zur Verfügung stehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von *Codicaps mono* zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, dann sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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 %

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von *Codicaps mono* und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln wie 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.

Alkohol ist bei Behandlung mit *Codicaps mono* zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (überadditive Wirkung der Einzelkomponenten).

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

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

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten wie z. B. Buprenorphin, Pentazocin ist eine Wirkungsabschwächung von *Codicaps mono* möglich.

Obwohl dies bisher für *Codicaps mono* nicht beschrieben wurde, kann es bei längerem und hochdosiertem Gebrauch von Codein zusammen mit Paracetamol zu einem Hörverlust kommen.

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

Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu seinem aktiven Metaboliten Morphin umgewandelt. Bei gleichzeitiger Gabe von Codein und potenten CYP2D6-Inhibitoren (Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin) kann die antitussive Wirkung von Codein inhibiert werden. Es gibt Hinweise, dass dies ebenfalls für die gleichzeitige Gabe von Codein und Neuroleptika, Bupropion oder Methadon gilt.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis sollte reduziert und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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, einschließlich Codein vor. *Codicaps mono* darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Codein sollte mit Vorsicht in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft angewendet werden, da möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Codein und akuten Kaiserschnitten oder Blutungen nach der Geburt besteht.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von *Codicaps mono* kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Wenn Symptome einer Opioidtoxizität auftreten, dann muss die Anwendung aller Codein-haltigen Arzneimittel beendet und alternativ sollten Nicht-Opioid-Analgetika verordnet werden. Bei schweren Fällen einer Opioidtoxizität sollte die Verabreichung von Naloxon in Betracht gezogen werden, um die Auswirkungen umzukehren (siehe Abschnitt 4.9).

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

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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 Opioid-

vergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.

4.7 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, das Bedienen von Maschinen, sowie das Ausüben gefährvoller Tätigkeiten beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 1/10
 Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
 Gelegentlich: ≥ 1/1000 bis < 1/100
 Selten: ≥ 1/10000 bis < 1/1000
 Sehr selten: < 1/10000
 Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit
 Gelegentlich: Schlafstörungen
 Nicht bekannt: Schwindelgefühl

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Ohrgeräusche

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Gelegentlich: Kurzatmigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation
 Gelegentlich: Mundtrockenheit
 Nicht bekannt: Abdominalschmerz, akute Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem
 Selten: Schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Gewichtszunahme

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Seheleistung 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 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 Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 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. In der Literatur wurde über einen Fall einer Atemdepression mit letalem Ausgang berichtet.

Therapie

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antitussiva, exkl. Kombinationen mit Expektoranzien, Opium-Alkaloide und Derivate, Codein
ATC-Code: R05DA04

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

5.2 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 gesun-

den 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 tumor-erzeugendes Potential von Codein.

Tierexperimentelle Studien haben ein teratogenes Potential von Codein gezeigt. Dies gilt bei Dosierungen deutlich über den therapeutischen Dosierungen beim Menschen (in etwa das 25- bis 207-fache der maximalen oralen Tagesdosis beim Menschen (2,9 mg/kg KG, basierend auf einen 70 kg schweren Menschen)).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 4000
Macrogol 400
Glycerol 85 %
Gelatine
Mannitol-Sorbitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch (0–6 % / 25–40 % / 20–30 % / 12,5–19 %)
Farbstoff: Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, opake Blisterpackungen aus PVC/PE/PVdC mit Aluminium-Papier-Verbundfolie

Packungen mit 10 und 20 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMER

6253882.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Juni 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt