

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Codeinphosphathemihydrat

## 3. Darreichungsform

Hartkapseln

1 Tag-Kapsel (weiß) enthält:  
Codeinphosphathemihydrat 40,72 mg  
(entsprechend 30 mg Codein\*).

1 Nacht-Kapsel (blau) enthält:  
Codeinphosphathemihydrat 67,87 mg  
(entsprechend 50 mg Codein\*).

\* Hinweis: Unter dem Begriff Codein wird die wasserfreie Base verstanden.

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Kinder unter 12 Jahren:

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

#### 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

Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akutem Asthmaanfall,
- 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),

Alter	Einzeldosis Codein	Tagesmaximaldosis Codein
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	Im Allgemeinen morgens vor dem Frühstück 1 Tag-Kapsel (weiß, entsprechend 30 mg Codein) und abends vor dem Schlafengehen 1 Nacht-Kapsel (blau, entsprechend 50 mg Codein). Alle Einzeldosen können unter Berücksichtigung der Tagesmaximaldosis alle 6–8 Stunden wiederholt werden. In Einzelfällen beträgt die maximale Einzeldosis bis 100 mg	200 mg; Verteilung der Einzeldosen auf Tag-Kapseln (weiß, entsprechend 30 mg Codein) und Nacht-Kapseln (blau, entsprechend 50 mg Codein)

– Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind.

Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln sollten 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.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollten Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthma bronchiale sein, daher sind Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Opiatabhängigkeit (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 herzinfarktähnliche 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	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 bis 2 %

Zu Beginn der Behandlung sollte daher 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).

#### Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise eingeschränkt 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltose-Mangel sollten Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln und anderen zentral

dämpfend wirksamen Arzneimitteln wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie zum Beispiel Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin) sowie Antihistaminika (wie zum Beispiel Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika, kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln 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.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie zum Beispiel Tranlycypromin kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln sollten 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 zum Beispiel Buprenorphin, Pentacozin ist eine Wirkungsabschwächung von Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln möglich.

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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. Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln 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 Tussoret® Tag-/Nacht-Kapseln kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

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.

#### Stillzeit:

Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. 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 Konzentra-

tionen 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.

#### 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 gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: > 1/10  
 Häufig: > 1/100, < 1/10  
 Gelegentlich: > 1/1000, < 1/100  
 Selten: > 1/10000, < 1/1000  
 Sehr selten: < 1/10000

#### 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 visumotorische 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.

#### 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 über das:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: <http://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.

##### Therapie

Als Antidot stehen Opiatantagonisten (zum Beispiel 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

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 Opiatrezeptoren ( $\mu$ -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 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.

## 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.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Tag-Kapsel (weiß) enthält:

Saccharose, Poly(O-ethyl)-cellulose, Polyvidon, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Farbstoff E 171, Natriumdodecylsulfat.

1 Nacht-Kapsel (blau) enthält:

Saccharose, Poly(O-ethyl)-cellulose, Polyvidon, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Farbstoffe E 132, E 171, Natriumdodecylsulfat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Tussoret<sup>®</sup> Tag-/Nacht-Kapseln beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tussoret<sup>®</sup> Tag-/Nacht-Kapseln sind wie alle Arzneimittel für Kinder nicht erreichbar aufzubewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Kapseln N 1 in Kombipackung mit 5 Tag-Kapseln (weiß) und 5 Nacht-Kapseln (blau)

20 Kapseln N 2 in Kombipackung mit 10 Tag-Kapseln (weiß) und 10 Nacht-Kapseln (blau)

Tussoret<sup>®</sup> Tag-/Nacht-Kapseln in der Kombipackung enthalten die Kapseln in Einsiegelstreifen, deren glatte Rückseite teils silberfarben, teils blau ist; unter dem silberfarbenen Teil befinden sich die weißen Tag-Kapseln, unter dem blauen Teil die blauen Nacht-Kapseln. Zusätzlich ist eine entsprechende Beschriftung angebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

MaxMedic Pharma GmbH  
Pasinger Str. 16  
82166 Gräfelfing

## 8. Zulassungsnummer

6023395.00.01

## 9. Datum der Verlängerung der Zulassung

12. Januar 2004

## 10. Stand der Information

Juli 2015

## 11. Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht

verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin