



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 October 2022<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/804413/2022  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Angenommen im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. September 2022

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es kann [hier](#) gefunden werden (nur auf Englisch).

Neu hinzuzufügender Text zur Produktinformation ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text ist ~~durchgestrichen~~.

### 1. Codein, Ibuprofen – Renale tubuläre Azidose und Hypokaliämie (EPITT-Nr. 19820)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

##### 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nieren: Nierenfunktionsstörung, da sich die Nierenfunktion verschlechtern kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Bei dehydrierten Kindern und Jugendlichen besteht ein Risiko einer Nierenfunktionsstörung.

Es wurde über schwere Hypokaliämie und renale tubuläre Azidose aufgrund der verlängerten Anwendung von Ibuprofen in höheren als den empfohlenen Dosen berichtet. Dieses Risiko ist bei der Anwendung von Codein/Ibuprofen erhöht, da die Patienten von der Codein-Komponente abhängig werden können (siehe Warnhinweis zur Opioid-Anwendungsstörung, Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9). Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten ein vermindertes Bewusstsein und allgemeine Schwäche. Eine durch Ibuprofen induzierte tubuläre renale Azidose sollte bei Patienten mit ungeklärter Hypokaliämie und metabolischer Azidose in Betracht gezogen werden.

---

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



### **Opioid-Anwendungsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)**

Codein ist ein narkotisches Analgetikum. Es sollte nicht mehr als die angegebene Dosis dieses Arzneimittels eingenommen werden. Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Codein können sich Toleranz, körperliche und psychische Abhängigkeit und Störungen durch Opioidkonsum (Opioid Use Disorder, OUD) entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von <Product name> kann zur Überdosierung und/oder zum Tod führen. Eine längere regelmäßige Anwendung, außer unter medizinischer Aufsicht, kann zu einer physischen und psychischen Abhängigkeit (Abhängigkeit) führen und zu Entzugssymptomen wie Ruhelosigkeit und Reizbarkeit führen, sobald das Arzneimittel abgesetzt wird. Es ist wichtig, einen Arzt zu konsultieren, wenn der Patient das Bedürfnis verspürt, dass die Anwendung dieses Arzneimittels ständig erforderlich ist.

Schwerwiegende klinische Ergebnisse, einschließlich Todesfälle, wurden im Zusammenhang mit Missbrauch und Abhängigkeit im Zusammenhang mit Codein/Ibuprofen-Kombinationen berichtet, insbesondere wenn diese über einen längeren Zeitraum in höheren als den empfohlenen Dosen eingenommen wurden. Dazu gehörten Berichte über gastrointestinale Perforationen, gastrointestinale Blutungen, schwere Anämie, Niereninsuffizienz, renale tubuläre Azidose und schwere Hypokaliämie im Zusammenhang mit der Ibuprofen-Komponente.

Die Patienten sollten über die Risiken und Anzeichen der Störung durch Opioidkonsum sowie über schwerwiegende klinische Ergebnisse informiert werden. Wenn diese Anzeichen auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden.

Sobald das Arzneimittel abgesetzt wird, können Entzugsserscheinungen wie Ruhelosigkeit und Reizbarkeit auftreten.

#### 4.8 - Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	[...] <u>Nicht bekannt</u>	[...] <u>Hypokaliämie*</u> <i>(Die Referenznummern für die Beschreibung der ausgewählten Nebenwirkung sollten in der gesamten Tabelle aktualisiert werden)</i>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	[...] <u>Nicht bekannt</u>	[...] <u>Renale tubuläre Azidose*</u>

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

\*Renale tubuläre Azidose und Hypokaliämie wurden nach der Markteinführung berichtet. Typischerweise infolge längerer Anwendung der Ibuprofen-Komponente in höheren als den empfohlenen Dosen aufgrund einer Abhängigkeit von der Codein-Komponente.

#### 4.9 - Überdosierung

##### Symptome

[...]

Bei schweren Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten und die Prothrombinzeit/INR kann verlängert sein, wahrscheinlich aufgrund einer Störung der Wirkungen zirkulierender Gerinnungsfaktoren. Es können akutes Nierenversagen und Leberschäden auftreten.

Eine längere Anwendung bei höheren als den empfohlenen Dosen kann zu schwerer Hypokaliämie und renaler tubulärer Azidose führen. Zu den Symptomen können ein vermindertes Bewusstsein und generalisierte Schwäche gehören (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8).

Bei Asthmatikern ist eine Exazerbation des Asthmas möglich.

## **Packungsbeilage**

### 2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON <Product Name> TABLETTEN/KAPSELN BEACHTEN?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

*Der folgende Wortlaut sollte gut sichtbar in Form eines Warnhinweises vorgelegt werden.*

<Name des Arzneimittels> enthält Codein, ein Opioid.

Die wiederholte Anwendung von <Product name> kann dazu führen, dass Sie sich daran gewöhnen (höhere Dosen benötigen). Die wiederholte Anwendung von <Product name> kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann.

Wenn Sie <Name des Arzneimittels> länger als die empfohlene Zeit oder in höheren als den empfohlenen Dosen einnehmen, besteht für Sie das Risiko schwerwiegender Schädigungen. Dazu gehören schwerwiegende Schädigungen des Magens/Darms und der Nieren sowie sehr niedrige Kaliumspiegel in Ihrem Blut. Diese können tödlich verlaufen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie während der Einnahme von <Product name> eines der folgenden Anzeichen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Es könnte ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig sind.

- Sie müssen dieses Arzneimittel länger einnehmen, als Ihnen empfohlen wurde

- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis einnehmen

- Sie wenden dieses Arzneimittel aus anderen als aus medizinischen Gründen an, z. B. „um Ruhe zu bewahren“ oder „Ihnen beim Schlafen zu helfen“.

- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Anwendung dieses Arzneimittels aufzugeben oder zu kontrollieren.

- Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, fühlen Sie sich unwohl und fühlen sich besser, wenn Sie dieses Arzneimittel erneut einnehmen („Entzugerscheinungen“).

### 4 - MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN

Wie alle Arzneimittel kann <Product Name> Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

[...]

- Die Haut wird lichtempfindlich.

<Product Name> kann, insbesondere wenn es in höheren als den empfohlenen Dosen oder über einen längeren Zeitraum eingenommen wird, Nierenschäden verursachen und die Ausscheidung von Säuren aus Ihrem Blut in den Urin beeinflussen (renale tubuläre Azidose). Es kann auch zu sehr niedrigen Kaliumspiegeln in Ihrem Blut führen (siehe Abschnitt 2). Es handelt sich um eine sehr schwerwiegende Erkrankung, die eine sofortige Behandlung erfordert. Anzeichen und Symptome sind unter anderem Muskelschwäche und Schwindel.