

FACHINFORMATION

1. Bezeichnung der Arzneimittel

DHC 60 mg Mundipharma Retardtabletten
DHC 90 mg Mundipharma Retardtabletten
DHC 120 mg Mundipharma Retardtabletten

Wirkstoff: Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

DHC 60 mg Mundipharma

1 Retardtablette enthält 60 mg Dihydrocodein[(R,R)-tartrat], entsprechend 40 mg Dihydrocodein.

DHC 90 mg Mundipharma

1 Retardtablette DHC 90 mg enthält 90 mg Dihydrocodein[(R,R)-tartrat], entsprechend 60 mg Dihydrocodein.

DHC 120 mg Mundipharma

1 Retardtablette enthält 120 mg Dihydrocodein[(R,R)-tartrat], entsprechend 80 mg Dihydrocodein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette DHC 60 mg Mundipharma® enthält 58,4 mg Lactose.

1 Retardtablette DHC 90 mg Mundipharma® enthält 40,5 mg Lactose.

1 Retardtablette DHC 120 mg Mundipharma® enthält 54 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

DHC 60 mg Mundipharma sind weiße, oblonge Retardtabletten mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „DHC 60“.

DHC 90 mg Mundipharma sind weiße, oblonge Retardtabletten mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „DHC 90“.

DHC 120 mg Mundipharma sind weiße, oblonge Retardtabletten mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „DHC 120“.

Die Bruchkerbe dient zum Teilen der Retardtabletten in zwei gleiche Hälften.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

DHC 60 mg Mundipharma: mittelstarke Schmerzen.

DHC 90 mg Mundipharma: mittelstarke Schmerzen.

DHC 120 mg Mundipharma: mittelstarke bis starke Schmerzen.

DHC Mundipharma wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren verwendet (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Grundsätzlich soll eine ausreichend hohe Dosis gegeben und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste ausreichend analgetisch wirksame Dosis angestrebt werden.

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Bei starken Schmerzzuständen kann hiervon abgewichen werden.

Die Retardtabletten können an der Bruchrille in zwei gleich große Hälften geteilt werden, sofern die gewünschte Dosierung dies erfordert.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

◆ **Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)**

1 Retardtablette DHC Mundipharma zweimal täglich, wobei sich die Einnahme morgens und abends empfiehlt.

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 240 mg. Über höhere Dosierungen liegen bisher keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor.

◆ **Kinder**

DHC 60 mg Mundipharma wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

DHC 90 mg Mundipharma und DHC 120 mg Mundipharma sind für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht geeignet.

◆ **Ältere Patienten, Risikopatienten**

Für ältere Patienten oder für Patienten mit Hypothyreose sowie eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion sollte eine Dosisanpassung (Dosishöhe, Dosisintervall) vorgenommen werden. Auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme ist zu achten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

DHC Mundipharma Retardtabletten sollen unzerkaut zweimal täglich nach einem festen Zeitplan eingenommen werden. Die Zeitspanne zwischen zwei Einzelgaben soll 8 Stunden nicht unterschreiten. DHC Mundipharma Retardtabletten können zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.

DHC Mundipharma Retardtabletten können an der Bruchrille in zwei gleich große Hälften geteilt werden, sofern die gewünschte Dosierung dies erfordert. Sie dürfen jedoch nicht zerbrochen, zerkaut oder zerrieben werden.

Dauer der Anwendung

DHC Mundipharma soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine längerfristige Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßig überprüft werden (ggf. durch Dosisminderung), ob und in welcher Dosis DHC Mundipharma weiter gegeben werden muss.

Falls eine Opioid-Therapie nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten einer Entzugssymptomatik zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dihydrocodein[(*R,R*)-tartrat] oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD),
- Schweres Cor pulmonale,
- Schweres Bronchialasthma / Asthmaanfall,
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie,
- chronische oder akute Pankreatitis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

DHC Mundipharma darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.2)
- anamnestischem oder bestehendem Missbrauch oder Abhängigkeit von Opioiden,
- Störungen des Atemzentrums (Atemdepression mit Hypoxie),
- Störungen der Atemfunktion (z.B. bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung oder bei Asthma bronchiale),
- Cor pulmonale,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck oder Kopfverletzungen,
- Hypothyreose,
- Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- Gallenwegserkrankungen,
- Niereninsuffizienz,
- Verstopfung,
- Einnahme von MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5),
- Prostatahypertrophie.

Dihydrocodein hat ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten ein Abhängigkeitspotenzial. Eine längerfristige Anwendung kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit sowie Toleranz führen. Bei vorbestehender Opioidabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Dihydrocodein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol oder Sedativa neigen zu Missbrauch und Abhängigkeit von Dihydrocodein.

Bei anamnestischem oder bestehendem Alkohol-, Drogen-, oder Arzneimittelmissbrauch ist Dihydrocodein nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten – insbesondere, wenn die Gabe nach einem festen Zeitplan (Schmerzprophylaxe) erfolgt - ist das Risiko psychischer Abhängigkeit deutlich reduziert.

Bei abrupter Beendigung der Therapie kann eine Entzugssymptomatik auftreten. Wenn die Therapie mit Dihydrocodein nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten einer Entzugssymptomatik zu vermeiden.

Die Retardtabletten können an der Bruchrille in zwei gleich große Hälften geteilt werden, sofern die gewünschte Dosierung dies erfordert.

Die Retardtabletten müssen als Ganzes eingenommen und dürfen nicht zerbrochen, zerkaut oder zerrieben werden, um die Retardierung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen. Die Anwendung zerbrochener, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption und kann zu möglicherweise letalen Überdosierungseffekten führen (siehe Abschnitt 4.9).

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung oraler Arzneiformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten DHC Mundipharma nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

MAO-Hemmstoffe:

DHC Mundipharma soll nicht während einer Therapie oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmstoffen (z.B. Tranylcypromin) angewendet werden. Es kann zur Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen bzw. zum Auftreten anderer unerwünschter Wirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen.

Zentraldämpfende Arzneimittel:

Die gleichzeitige Gabe von Dihydrocodein und Sedativa/Hypnotika, Psychopharmaka (z.B. Phenothiazine wie Chlorpromazin, Thioridazin oder Perphenazin; Antidepressiva wie Imipramin, Opipramol oder Amitryptilin) oder sedierend wirkenden Antihistaminika (z.B. Promethazin, Meclozin) kann zu einer Verstärkung der sedierenden und atemdepressiven Wirkung führen.

Alkohol:

Dihydrocodein vermindert zusammen mit Alkohol die psychomotorische Leistungsfähigkeit stärker als die Einzelkomponenten. Daher sollte Alkohol während der Behandlung mit DHC Mundipharma vermieden werden.

Partielle Opioid-Agonisten/Antagonisten:

Die Kombination von partiellen Opioid-Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Pentacozin) und Dihydrocodein kann zu einer Wirkungsabschwächung von DHC Mundipharma führen.

Antitussiva:

Die Wirkung von Antitussiva kann bei gleichzeitiger Gabe von DHC Mundipharma verstärkt werden.

Expektorantien oder Sekretolytika:

Wegen der hustendämpfenden Wirkung von DHC Mundipharma kann es zu einem Sekretstau bei einer gleichzeitigen Gabe von Expektorantien oder Sekretolytika kommen.

Sildenafil:

Die gleichzeitige Einnahme von Dihydrocodein und Sildenafil kann in Einzelfällen zu Erektionen führen, die nach dem Geschlechtsverkehr weiter anhalten.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen:

Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphin-Abbaus beobachtet. Dies führte zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Morphin. Für Dihydrocodein ist eine derartige Wechselwirkung nicht auszuschließen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DHC Mundipharma darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, da keine Erfahrungen über die Sicherheit einer solchen Anwendung vorliegen. Für verwandte Wirkstoffe gibt es Hinweise auf Fehlbildungen beim Menschen, Wachstumsverzögerung beim Feten und Verkürzung der Schwangerschaftsdauer.

Eine längerfristige Anwendung von Dihydrocodein während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Unter der Geburt darf Dihydrocodein nicht eingesetzt werden, da bei Neugeborenen Atemdepression beobachtet wurde.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen, sollte DHC Mundipharma während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine DHC-Therapie während der Stillzeit erforderlich, muss beim Säugling auf mögliche Folgen einer DHC-Überdosierung wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie geachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Dihydrocodein kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein. Dies gilt insbesondere in den ersten Tagen der Anwendung, nach Dosisanpassung sowie beim Zusammenwirken mit Alkohol oder zentralwirksamen Mitteln wie z.B. Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika.

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit DHC Mundipharma auftreten, sind Obstipation und Sedierung, jeweils mit einer Häufigkeit von $\geq 1/10$.

Bestimmte Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit und Erbrechen sowie Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel treten insbesondere zu Beginn der Therapie auf und klingen in der Regel innerhalb einiger weniger Tage ab.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihres Schweregrades (abnehmend) aufgeführt.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Angioödem

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Hyperprolaktinaemie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Abhängigkeit, Verwirrheitszustände, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Halluzinationen), Stimmungsänderung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Sedierung (Somnolenz bis zu getrübttem Bewusstseinszustand) – dosisabhängig in unterschiedlichem Ausmaß
Häufig:	Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Gelegentlich:	Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie und Prädisposition zu Krampfanfällen), Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten:	Sehstörungen
---------	--------------

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:	Vertigo
---------------	---------

Gefäßerkrankungen

Selten:	erniedrigter Blutdruck
---------	------------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Dyspnoe bzw. Asthmaanfall (letzteres insbesondere bei Patienten mit Asthma)
Sehr selten:	Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Obstipation
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit
Gelegentlich:	Diarrhoe
Sehr selten:	Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:	Gallenkolik
Selten:	Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:	Hyperhidrosis, Pruritus, Urtikaria, Hautreaktionen/Hautausschlag
---------------	---

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:	Harnretention
---------------	---------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:	Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom, Asthenie, Ermüdung, Unwohlsein
Nicht bekannt:	Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Dihydrocodein eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Somnolenz, Atemdepression oder Apnoe, Tachykardie oder Bradykardie, Hypotonie, Bewusstseinsstörungen sowie Muskelkrämpfen zu rechnen. In schweren Fällen können Kreislaufkollaps, Koma und Atemlähmung unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Therapie

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Dihydrocodein aufheben. Es muss darauf geachtet werden, dass die Wirkungsdauer von Opioiden länger sein kann als die von Naloxon, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme größerer Mengen DHC Mundipharma sollte eine Magenspülung erwogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide

ATC-Code: N02AA08

Dihydrocodein, ein halbsynthetisches Opiumalkaloid, ist ein Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Dihydrocodein gehört zur Gruppe der stark wirksamen Analgetika, deren schmerzstillende Wirkung über zentrale Angriffspunkte zustande kommt. Die relative Wirkungsstärke im Vergleich zu Morphin beträgt ca. 0,08-0,16.

Dihydrocodein hat eine ausgeprägte antitussive Wirkung, die bereits in Dosierungen einsetzt, die nur sehr schwach analgetisch wirken. Die atemdepressive Wirkung von Dihydrocodein, die bei allen Opioidanalgetika durch eine Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums im Hirnstamm gegenüber CO₂ zustande kommt, ist bei antitussiver Dosierung nur gering, kommt aber bei äquianalgetischer Dosierung der von Morphin nahe. Ferner ist eine leichte Obstipation zu beobachten, die wahrscheinlich zum Teil über direkte Wirkungen auf den Darm, zum Teil über zentrale Angriffspunkte und hieraus resultierende Veränderungen der Darmfunktion zu erklären ist.

Die Gefahr der physischen und/oder psychischen Abhängigkeit von Dihydrocodein ist der von Codein ähnlich, aber schwächer ausgeprägt als bei stärker wirksamen Opioiden. Bei einer Gabe nach festem Zeitplan (Schmerzprophylaxe) wird diese Gefahr weiter reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dihydrocodein wird nach oraler Gabe nahezu vollständig resorbiert, unterliegt jedoch einem stark ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und besitzt daher eine relative Bioverfügbarkeit von nur etwa 20% gegenüber parenteraler Gabe. Die orale Dosierung muss daher dementsprechend höher sein.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit des Wirkstoffes beträgt etwa 3-4 Stunden.

Aus DHC Mundipharma wird der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum gleichmäßig freigesetzt, so dass die Plasmaspiegel entsprechend flacher verlaufen. Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit ist jedoch mit einer schnell freisetzenden Formulierung identisch, so dass man davon ausgehen kann, dass dem Organismus über 12 Stunden ausreichend Wirkstoff zur Schmerzlinderung zur Verfügung steht.

Dihydrocodein wird wie andere Phenanthren-Derivate hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die entstehenden Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden.

Der Stoffwechsel von Dihydrocodein enthält O-Demethylierung, N-Demethylierung und 6-Ketoreduktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Prüfungen zur akuten Toxizität wurden mit der Dihydrocodeinbase durchgeführt; die LD₅₀ liegt bei Mäusen zwischen 220 und 250 mg pro kg Körpergewicht nach subkutaner und intraperitonealer Applikation.

Die konvulsive Wirkung von Dihydrocodein (an verschiedenen Tierspezies gemessen) setzt bei ca. 2/3 der letalen Dosis ein.

Die respiratorische Depression ist in Dosierungen von 5 bis 50 mg /kg KG nachzuweisen.

Tab. 5.3: Beeinflussung von Atemparametern

Eine 20%ige Reduktion	der	des	des CO ₂ -Minuten-
wird bei folgender Dosis	Respirationsrate	Minutenvolumens	Volumens
(mg/kg) erreicht	2,90	5,20	3,20

Besonders empfindlich reagieren, wegen der histaminfreisetzenden Wirkung des Dihydrocodeins, Patienten mit hyperreagiblem Bronchialsystem.

Wegen der großen klinischen Erfahrung in der Anwendung von Opiaten wurde auf die Durchführung von besonderen Toxizitätsstudien am Tier verzichtet, so dass keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität (Tier/Mensch), sowie zum embryotoxischen (insbesondere teratogenen) Potenzial vorliegen.

Aufgrund der fehlenden systematischen Untersuchungen zur Toxikologie sind die Anwendungseinschränkungen streng zu beachten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose,
Cetylstearylalkohol,
Hydroxyethylcellulose,
Magnesiumstearat,
Talkum.

Filmüberzug: Hypromellose (E464),
Polydextrose,
Macrogol 4000,
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer opake PVC/PVdC-Aluminiumblister in Faltschachteln mit 20, 50, 100 Retardtabletten.

DHC 60 mg Mundipharma ist zusätzlich in Klinikpackungen mit 10 x 30 Retardtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Mundipharma GmbH
Mundipharmastraße 2
65549 Limburg
Tel.: (06431) 701-0
Fax.: (06431) 7 42 72

8. Zulassungsnummern

DHC 60 mg Mundipharma: 15084.00.00
DHC 90 mg Mundipharma: 30147.00.00
DHC 120 mg Mundipharma: 30147.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

DHC 60 mg Mundipharma: 30. Dezember 1988/4. April 2008
DHC 90 mg/120 mg Mundipharma: 25. Januar 1996/19. April 2001

10. Stand der Information

März 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig