

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dihydrocodein Aristo 8,3 mg/g Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Lösung (= 20 Tropfen zum Einnehmen) enthält 8,3 mg Dihydrocodein (als Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 g Lösung (= 20 Tropfen zum Einnehmen) enthält 2 mg Benzoesäure (E 210) und 0,025 mg Benzylalkohol (E 1519).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, braune Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen Anwendung.

Dihydrocodein Aristo wird angewendet zur symptomatischen Behandlung des Reizhustens (unproduktiver Husten) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren und älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Ältere Patienten oder Niereninsuffizienz

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Dihydrocodein verlangsamt; daher sollte das Dosierungsintervall verlängert werden.

Zu Beginn der Behandlung sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel 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) (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tropfen zum Einnehmen sind gebrauchsfertig und können, falls erforderlich, auch vermisch mit Speisen und Getränken eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt. Sie ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Die Behandlung mit Dihydrocodein Aristo sollte nicht länger als einige Tage dauern.

Bei Persistieren des Hustens über einen Zeitraum von 2–3 Wochen hinaus muss eine diagnostische Abklärung durch den Arzt erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Asthma bronchiale
- Ateminsuffizienz, Atemdepression
- akuter Asthmaanfall
- Koma
- nahende Geburt
- drohende Frühgeburt
- Stillzeit
- Kinder unter 4 Jahren
- Da die Anwendung von Dihydrocodein Aristo bei Asthma bronchiale kontraindiziert ist, sollte besonders beachtet werden, dass chronischer Husten bei Kindern häufig ein frühes Symptom für Asthma bronchiale sein kann. Zur Dämpfung dieser Hustenzustände ist Dihydrocodein Aristo nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Relative Kontraindikationen sind:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- gleichzeitige Anwendung von bestimmten stimmungsaufhellenden Arzneimitteln (MAO-Hemmern)
- chronische Verstopfung
- Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion
- Kopfverletzungen und/oder Zustände mit erhöhtem Hirndruck
- eingeschränkte Leberfunktion
- vorbestehende Anfallsleiden

Hinweis:

Bei produktivem Husten mit erheblicher Schleimproduktion ist die antitussive Behandlung mit Dihydrocodein Aristo nur unter strenger Nutzen/Risiko-Abwägung mit besonderer Vorsicht durchzuführen.

Dihydrocodein-haltige 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.

Zu Beginn der Behandlung sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel 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) (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Persistieren des Hustens über einen Zeitraum von 2–3 Wochen hinaus muss eine diagnostische Abklärung durch den Arzt erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung von Patienten mit vorheriger Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphinkter Oddi können herzfunktähnliche Symptome

sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Dihydrocodein hat ein Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hochdosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden. Aufgrund des Abhängigkeitspotentials von Dihydrocodein ist eine längerfristige Anwendung von Dihydrocodein Aristo zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten nicht sinnvoll.

Bei vorbestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Dihydrocodein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch und Abhängigkeit von Dihydrocodein.

Dihydrocodein Aristo enthält Benzylalkohol (E 1519)

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Dihydrocodein Aristo enthält Natrium

Dihydrocodein Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dihydrocodein Aristo enthält Cineol und Menthol

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Cineol und Menthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung oder binnen 14 Tagen nach Beendigung der Therapie mit Antidepressiva vom MAO-Typ sind Wirkungen auf das Zentralnervensystem wie Erregungszustände, hohes Fieber sowie Veränderungen von Atmungs- und Kreislauffunktionen möglich (siehe Abschnitt 4.4). Es ist daher äußerste Vorsicht geboten und mit kleinen Dosen von Dihydrocodein Aristo zu beginnen.

Zu einer Verstärkung der dämpfenden Wirkung auf die Atmung (wie Erschöpfung und Benommenheit) kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydrocodein Aristo mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmittel, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), andere zentraldämpfende Arzneimittel, Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin), Antihypertonika.

Alter (Jahre)	Tagesdosierung
4–6	4–8 Tropfen, entsprechend 1,66–3,32 mg Dihydrocodein, 3-mal täglich
6–12	8–16 Tropfen, entsprechend 3,32–6,64 mg Dihydrocodein, 3-mal täglich
12 Jahre und älter und Erwachsene	16–48 Tropfen, entsprechend 6,64–19,92 mg Dihydrocodein, 3-mal täglich

Dihydrocodein Aristo 8,3 mg/g Tropfen zum Einnehmen

Die Kombination von Dihydrocodein Aristo mit Alkohol vermindert die psychomotorische Leistungsfähigkeit stärker als die Einzelkomponenten.

Durch trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Opipramol, Amitriptylin) kann eine Dihydrocodein-bedingte Einschränkung der Atmung verstärkt werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel wie z. B. Buprenorphin, Pentacozin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten) können die Wirkung von Dihydrocodein Aristo abschwächen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Cimetidin und andere Wirkstoffe (z. B. Chinidin, Fluoxetin), die den Leberstoffwechsel beeinflussen, die Wirkung von Dihydrocodein Aristo verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit in der Folge erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Dihydrocodein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ausreichende Erfahrungen mit der Anwendung von Dihydrocodein an schwangeren Frauen liegen nicht vor. 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 vor. Dihydrocodein Aristo

darf 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 Dihydrocodein Aristo kontraindiziert, da Dihydrocodein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann (siehe auch Abschnitt 4.3). Neugeborene sind gegenüber Opioiden besonders empfindlich.

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

Stillzeit

Dihydrocodein wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann beim Säugling unerwünschte Wirkungen verursachen. Dihydrocodein Aristo darf in der Stillzeit daher nicht angewendet werden. Falls eine Behandlung mit Dihydrocodein Aristo während der Stillzeit unbedingt erforderlich ist, muss das Stillen unterbrochen werden.

4.7 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 Straßen-

verkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Arzneimitteln, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei klinischen Studien mit Dihydrocodein beobachtet wurden. Sie sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert aufgelistet.

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).

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

Dihydrocodein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur z. B. Darmmuskulatur, Harnblasenmuskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Vergiftungen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten, bei Patienten mit vorbestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödem gerechnet werden.

Nebenwirkungen						
Systemorganklasse	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen					Euphorie	
Erkrankungen des Nervensystems		leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Somnolenz	Schlafstörungen			
Augenerkrankungen					Funktionsstörungen der Augen, z. B. Miosis und Skotom	
Herzerkrankungen					Kreislaufversagen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Beeinträchtigung der Atmung (Dyspnoe, Atemdepression)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, u. U. bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation, Magen-Darm-Beschwerden		Mundtrockenheit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			allergische Reaktionen, wie z. B. Pruritus und Urtikaria	schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödeme		

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

Bei Überdosierung mit Dihydrocodein Aristo können charakteristischerweise vor allem eine ausgeprägte Atemdepression sowie folgende andere einer Morphinvergiftung vergleichbare Symptome auftreten: Bewusstseinsstörungen (Somnolenz, Stupor bis hin zum Koma), meist verbunden mit Miosis, oft mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhaltung, Zyanose, Hypoxie, kalte Haut, Skelettmuskel-Tonusverlust und Areflexie kommen vor, manchmal Bradykardie und Blutdruckabfall, gelegentlich, vor allem bei Kindern, Krämpfe.

Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind:

- Freihalten der Atemwege und Sauerstoffbeatmung
- Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. Naloxon, wobei die Gabe wiederholt werden muss, da die Wirkungsdauer von Dihydrocodein länger ist als die von Naloxon)
- Monitoring der Vitalparameter und gegebenenfalls entsprechende intensivmedizinische Maßnahmen. Eine Beobachtung über 24 h wird empfohlen.

Es ist immer an eine Mehrfachintoxikation (z. B. in suizidaler Absicht) zu denken. Insbesondere verstärken Alkohol und zentral dämpfende Arzneimittel die Symptome einer Überdosierung von Dihydrocodein.

Dihydrocodein Aristo enthält Glycerol. Glycerol ist schädlich bei Anwendung hoher Dosen. Bei Anwendung von Glycerol in hohen Dosen können Kopfschmerzen, Magenbeschwerden (Magenverstimmung) und Durchfall auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, natürliche Opium-Alkaloide
 ATC-Code: N02AA08

Wirkmechanismus

Dihydrocodein und dessen Salze sind Phenanthren-Alkaloide mit Opiat-agonistischen Eigenschaften. Sie wirken antitussiv und zentral analgetisch. Beide Wirkungen sind dosisabhängig. Die Wirkungen kommen teilweise über den Metaboliten Dihydromorphin zustande.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] und Dihydrocodeinthiocyanat werden nach Einnahme rasch zu ca. 90 % resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit beider Substanzen liegt aufgrund eines ausgeprägten Leber-First-Pass-Effektes nur bei 21 %. Die Elimina-

tionshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 3,3 und 5,8 Stunden.

Hauptmetaboliten im Plasma sind unkongugiertes und kongugiertes Dihydrocodein: 31 % einer einmaligen Dihydrocodein-Gabe wurden innerhalb von 25 Stunden als Dihydrocodein und 28–31 % als Dihydrocodein-6-kongugat ausgeschieden. Weitere Metaboliten waren Nordihydrocodein (16–20 %), Nordihydrocodein-6-kongugat (5–6 %), Dihydromorphin-3- oder -6-kongugat (1–8 %) und Dihydromorphin (0,1–0,5 %).

Die Ausscheidung erfolgt vor allem renal in Form der genannten Metabolite.

Dihydrocodein und dessen Salze treten in den fetalen Kreislauf über.

In der Muttermilch werden nach Einnahme von Dihydrocodein und dessen Salzen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Dihydrocodein zur wiederholten Anwendung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität liegen nicht vor.

Aus tierexperimentellen Studien mit dem strukturverwandten Codein zur Reproduktionstoxizität liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

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

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoesäure (E 210)
 Gereinigtes Wasser
 Eukalyptus-Menthol-Aroma (enthält Cineol und Menthol)
 Glycerol 85 %
 Natriumchlorid
 Saccharin-Natrium
 Karamell-Aroma
 Thymian-Aroma (enthält auch Propylenglycol (E 1520) und Benzylalkohol (E 1519))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit LDPE-Tropfapplikator und kindergesichertem Schraubverschluss aus HDPE mit 15 g oder 30 g Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007703.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

11. VERKAUFSSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin