



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tiamon Mono retard
35 mg Hartkapseln, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede retardierte Hartkapsel enthält 35 mg Dihydrocodeinhydrogentartrat, entsprechend 23,4 mg Dihydrocodein.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert
Die Kapseln bestehen aus einem violett opaken Oberteil und aus einem gelb transparenten Unterteil und sind mit stecknadelkopfgroßen, weißen bis schwach beige Körnern gefüllt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitanwendung:
Zur symptomatischen Behandlung des Reizhustens (unproduktiver Husten).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahren nehmen vorzugsweise zur Nacht und, falls erforderlich morgens je 1 retardierte Hartkapsel (entsprechend 35 bis 70 mg Dihydrocodeinhydrogentartrat) ein.

Tiamon Mono retard ist aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet für Kinder unter 14 Jahren. Hierfür stehen Arzneimittel in anderen Zubereitungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung:
Die retardierten Hartkapseln können unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung:
Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt. Sie ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Die Behandlung mit Tiamon Mono retard soll nicht länger als einige Tage dauern.

4.3 Gegenanzeigen

Tiamon Mono retard darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Dihydrocodein oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- bei Asthma bronchiale,
- bei Ateminsuffizienz, Atemdepression,
- bei Koma,
- chronischer Husten bei Kindern (evtl. Frühsymptom eines Asthma bronchiale),
- am Ende der Schwangerschaft,
- drohende Fehlgeburt,
- in der Stillzeit.

Tiamon Mono retard ist für Kinder unter 14 Jahren nicht geeignet.

Tiamon Mono retard sollte nur bei strenger Diagnosestellung und mit Vorsicht angewendet werden:

- bei Abhängigkeit von Opioiden,
- bei Bewusstseinsstörungen,

- bei gleichzeitiger Anwendung von speziellen stimmungsaufhellenden Arzneimitteln (MAO-Hemmer),
- in den ersten 4 Monaten der Schwangerschaft,
- bei chronischer Verstopfung,
- Hypothyreose,
- bei Störung des Atemzentrums oder der Atemfunktion,
- bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck,
- bei eingeschränkter Leberfunktion,
- vorbestehende Anfallsleiden.

Hinweis:

Bei produktivem Husten mit erheblicher Schleimbildung ist die antitussive Behandlung mit Tiamon Mono retard nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung mit besonderer Vorsicht durchzuführen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Tiamon Mono retard nicht einnehmen.

Bei einer vorbestehenden Opiatabhängigkeit (auch solcher 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 Persistieren des Hustens über einen Zeitraum von 2–3 Wochen hinaus muss eine diagnostische Abklärung durch den Arzt erfolgen.

Da die Anwendung von Tiamon Mono retard bei Asthma bronchiale kontraindiziert ist, sollte besonders beachtet werden, dass chronischer Husten bei Kindern häufig ein frühes Symptom eines Asthma bronchiale sein kann. Zur Dämpfung dieser Hustenzustände ist Tiamon Mono retard nicht geeignet.

Die Behandlung von Patienten mit Z.n. Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphinkter Oddi können herzfinkfaktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

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

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.

Zu einer Verstärkung der dämpfenden und atemhemmenden Wirkung (wie Müdigkeit und Benommenheit) kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Tiamon Mono retard mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmitteln, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin), Antihypertonika.

Tiamon Mono retard vermindert zusammen mit Alkohol die psychomotorische Leistungsfähigkeit stärker als die Einzelkomponenten.

Durch trizyklische Antidepressiva (wie z. B. Imipramin, Opipramol, Amitriptylin) kann eine Tiamon Mono retard-bedingte Minderung der Atmung verstärkt werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel wie z. B. Buprenorphin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten) können die Wirkung von Tiamon Mono retard abschwächen.

Für Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, ist zu beachten:

Unter Morphinbehandlung wurden eine Hemmung des Abbaus und dadurch erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin beobachtet. Für Dihydrocodein ist eine derartige Wechselwirkung nicht auszuschließen.

4.6 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. Tiamon Mono retard 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 Tiamon Mono retard kontraindiziert, da Dihydrocodein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Neugeborene sind gegenüber Opioiden besonders empfindlich.

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

Stillzeit:
Dihydrocodeinhydrogentartrat geht in die Muttermilch über, so dass gestillte Säuglinge Dihydrocodein-Wirkungen zeigen. Tiamon Mono retard darf in der Stillzeit daher nicht angewandt werden. Falls eine Behandlung mit Tiamon Mono retard während der

Tiamon Mono retard


TEMMLER PHARMA

Stillzeit unbedingt erforderlich ist, wird empfohlen, das Stillen zu unterbrechen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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).

Mögliche Nebenwirkungen:

Endokrine Erkrankungen:

Hyperprolaktinämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Euphorie

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Somnolenz. Gelegentlich: Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen), Stimmungsänderungen, Konvulsionen (insbesondere bei Patienten mit Epilepsie und Prädisposition zu Krampfanfällen), Parästhesien.

Augenerkrankungen:

Sehr selten: Funktionsstörungen der Augen, z. B. Miosis und Skotom.

Herzkrankungen:

Selten wurde über das Auftreten von Angina pectoris berichtet.

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Kreislaufversagen

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen kann es zu Blutdruckabfall kommen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Beeinträchtigung der Atmung (Dyspnoe, Atemdepression).

Bei Überdosierung kann es besonders bei Kindern zu Atemlähmung kommen.

Bei Patienten mit vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen und hohen therapeutischen Dosen können Lungenödeme auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit.

Häufig: Abdominalschmerz.

Gelegentlich: Diarrhö.

Sehr selten: Ileus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich sind Hyperhidrosis, Pruritus und urtikarielles Exanthem beschrieben.

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödeme.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Gelegentlich: Harnretention.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Müdigkeit.

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.

4.9 Überdosierung

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen können Synkopen auftreten.

Bei Überdosierung mit Tiamon Mono retard können charakteristischerweise vor allem eine ausgeprägte Atemdepression sowie folgende andere einer Morphinvergiftung vergleichbare Symptome auftreten:

Bewusstseinseinschränkungen (Somnolenz, Stupor bis hin zum Koma), meist verbunden mit Myosis, 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:

- Freihaltung der Atemwege und Beatmung mit Sauerstoff,
- Verabfolgung eines Opiatantagonisten und
- Schockbekämpfung, u. U. kombiniert mit antibiotischer Therapie (Pneumoniegefahr).
- Giftentfernung evtl. durch Magenspülung und anschließende Adsorptionstherapie mit reichlich Medizinalkohole. Bei Überdosierung von Tiamon Mono retard beachten, dass noch eine kontinuierliche Nachresorption aus im Darm befindlichen Pellets erfolgen kann. Hier ist gegebenenfalls die Kohlegebe mehrmals zu wiederholen.

Die Wirkung von Tiamon Mono retard kann mit Opiatantagonisten, wie z. B. Naloxon, aufgehoben werden. Die Gabe von Naloxon muss wiederholt werden, da die Wirkungs-dauer von Tiamon Mono retard länger ist als die von Naloxon. Wegen seiner hohen präsystemischen Elimination wird Naloxon parenteral (i.v. oder i.m.) in einer Dosis von 0,01 mg/kg Körpergewicht, bezogen auf Hydrochlorid, verabreicht. Die Wirkung ist schon wenige Minuten nach der intravenösen Gabe voll ausgeprägt. Wenn Naloxon nicht eingesetzt werden kann, sind symptomatische Maßnahmen, vor allem stabile Seitenlagerung, Beatmung und Schockbehandlung, indiziert. Ferner können Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlust und zur Volumentherapie erforderlich werden. Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung

einer Vergiftung mit Tiamon Mono retard richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Opium-Alkaloide und Derivate

ATC-Code: R05DA

Dihydrocodeinhydrogentartrat ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opiatagonistischen Eigenschaften. Es wirkt antitussiv und zentral analgetisch. Beide Wirkungen sind dosisabhängig. Die Wirkungen kommen teilweise über den Metaboliten Morphin zustande.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dihydrocodeinhydrogentartrat wird nach oraler Applikation rasch zu ca. 90 % resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit liegt aufgrund eines ausgeprägten Leber-first-pass-Effektes nur bei 21 %. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 3,3 und 4,5 Stunden.

Die Substanz wird beim Menschen zu 7–18 % in konjugierter Form und zu 13–22 % unverändert ausgeschieden. Die renale Exkretion ist spätestens nach 24 Stunden abgeschlossen.

Die Metabolisierung kann analog der von Codein angenommen werden: Codein wird in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden extensiv metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein und die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen. Die Ausscheidung erfolgt vor allem renal in Form der Morphin- und Codeinkonjugate.

Dihydrocodeinhydrogentartrat tritt in den fetalen Kreislauf über.

In der Muttermilch werden nach Einnahme von Dihydrocodeinhydrogentartrat pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen) ergaben LD₅₀-Werte zwischen 240 und 500 mg/kg KG nach subkutaner Gabe (bezogen auf Dihydrocodein). Das Vergiftungsbild war initial gekennzeichnet durch Sedierung und Muskelschwäche, später durch gesteigerte Reflexaktivität und klonische Krämpfe. Die letale Dosis beim Erwachsenen liegt im Bereich von 7 bis 14 mg Dihydrocodein pro kg Körpergewicht. (Siehe auch Ziffer 4.9 Überdosierung)

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität liegen nicht vor.

Untersuchungen zum mutagenen sowie tumorerzeugenden Potential liegen für Dihydrocodeinhydrogentartrat nicht vor. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen mit der strukturverwandten Substanz Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. In Langzeitstudien mit Codein an Mäusen und Ratten zeigten sich keine kanzerogenen Wirkungen.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Dihydrocodeinhydrogentartrat lie-



gen nicht vor. Für Codein wurden beim Menschen eine signifikante Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und einer Therapie in den ersten vier Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Weiterhin gibt es Hinweise auf Entzugssymptome beim Neugeborenen nach Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft.

5.4 Bioverfügbarkeit

Aus Tiamon Mono retard wird der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum gleichmäßig freigesetzt, so dass die Plasmaspiegel entsprechend flacher verlaufen (s. Abb. 1). Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit ist jedoch mit einer Lösung vergleichbar (Faktor = 0,95), so dass man davon ausgehen kann, dass dem Organismus über 12 Stunden ausreichend Wirkstoff zur Unterdrückung des Hustens zur Verfügung steht.

Tabelle:

Pharmakokinetische Parameter von Tiamon Mono retard, retardierten Hartkapseln nach Einnahme von 3 retardierten Hartkapseln (≈ 90 mg Dihydrocodein-Base nach Einmalgabe im Vergleich zu einer 30 mg-Dihydrocodein Lösung nach Mehrfachgabe (≈ 90 mg Dihydrocodein-Base). (N = 4 gesunde Probanden; Mittelwert für AUC_{0-24h} , Mittelwerte \pm Standardabweichung für C_{max} , für T_{max} Mittelwert und Bereich).

	Tiamon Mono retard	Referenz
AUC_{0-24h} (cm ²)	94,0	98,75
C_{max} (ng/ml)	90,0 \pm 5,5	105,5 \pm 6,2
T_{max} (h)	3,3 (3–4)	1,00

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Sucrose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Ethylcellulose, Schellack, Talkum, Gelatine, Titandioxid (E 171), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132), Chinolingelb (E 104).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

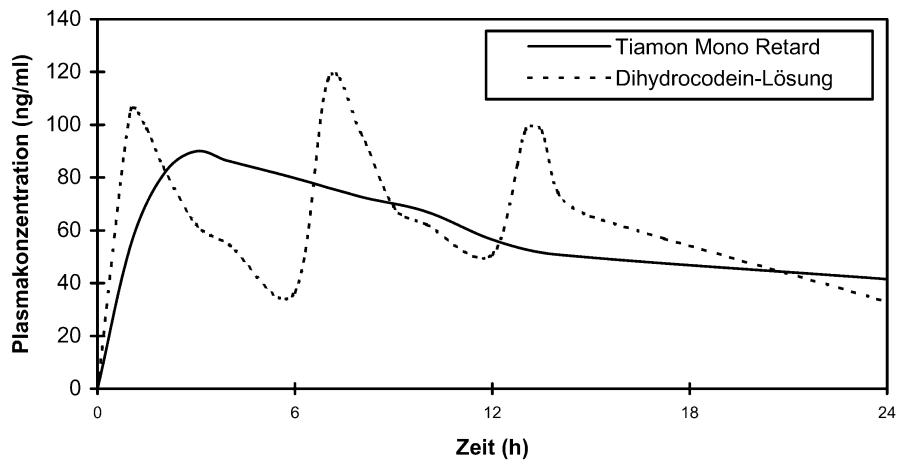
Blisterpackungen bestehend aus PVC/PVDC-Folie und Aluminium/Pergamin-Folie mit 10 **N1** und 20 **N2** retardierten Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Abb. 1

Plasmaspiegel nach Einnahme von 3 retardierten Hartkapseln Tiamon Mono retard (≈ 90 mg Dihydrocodein-Base) im Vergleich zur dreimaligen Gabe einer 30 mg Dihydrocodein-Lösung (≈ 90 mg Dihydrocodein-Base)



7. Inhaber der Zulassung

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
 Temmlerstraße 2
 D-35039 Marburg
 Postfach 22 69
 D-35010 Marburg
 Telefon: (0 64 21) 4 94-0
 Telefax: (0 64 21) 4 94-20 1

8. Zulassungsnummer

6803.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24.06.1996/31.01.2007

10. Stand der Information

Dezember 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin