

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARO Retard capsules dextromethorfan 29,5 mg, capsules met geregleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

DARO Retard capsules dextromethorfan 29,5 mg

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per capsule 40,2 mg dextromethorfanhydrobromide-monohydraat, overeenkomend met 29,5 mg dextromethorfan.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met geregleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij droge hoest, bij prikkelhoest

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: 1 capsule per keer
Indien nodig na 8 uur nog 1 capsule. Niet meer dan 4 capsules per dag.
De capsule met water innemen en in zijn geheel doorslikken.
Gebruik voor kinderen jonger dan 12 jaar uitsluitend op doktersadvies.

4.3 Contra-indicaties

- Aangetoonde overgevoeligheid voor dextromethorfan en/of één van de andere ingrediënten
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De aangegeven dosering mag niet worden overschreden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leveraandoeningen, astma bronchiale, alle gradaties van ademhalingsinsufficiëntie, astmatische hoest of andere aandoeningen aan de ademhalingswegen.

Dextromethorfan is niet bestemd voor patiënten met een productieve hoest.

Indien het hoesten na een week gebruik niet verminderd is of regelmatig terugkeert, is het raadzaam de arts te raadplegen.

Gevallen van misbruik van dextromethorfan zijn gemeld. Voorzichtigheid wordt in het bijzonder aanbevolen voor adolescenten en jongvolwassenen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik of psychoactieve stoffen.

Dextromethorfan wordt gemetaboliseerd door levercytochroom P450 2D6. De activiteit van dit enzym is genetisch bepaald. Ongeveer 10% van de (algemene) bevolking heeft een trage metabolisering van CYP2D6. Trage metaboliseerders en patiënten die gelijktijdig gebruik maken van CYP2D6-remmers kunnen versterkte en/of verlengde effecten van dextromethorfan ondervinden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die trage metaboliseerders van CYP2D6 zijn of die CYP2D6-remmers gelijktijdig gebruiken (zie ook rubriek 4.5).

Bij diabetici dient rekening gehouden te worden met het suikergehalte van de capsules. DARO Retard capsules bevatten per capsule 360 mg saccharose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met MAO-remmers. Een versterking van het sederend effect van dextromethorfan kan optreden bij gelijktijdig gebruik van alcohol of sedativa.

CYP2D6-remmers

Dextromethorfan wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en heeft een uitgebreid first-pass-metabolisme. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP2D6-enzymremmers kan de concentraties van dextromethorfan in het lichaam verhogen tot waarden die vele malen hoger zijn dan normaal. Dit verhoogt het risico van de patiënt op toxische effecten van dextromethorfan (agitatie, verwardheid, tremor, slapeloosheid, diarree en ademhalingsdepressie) en het ontstaan van het serotoninesyndroom. Krachtige CYP2D6-enzymremmers zijn onder meer fluoxetine, paroxetine, kinidine en terbinafine. Bij gelijktijdig gebruik met kinidine zijn er 20-voudige stijgingen in de plasmaconcentraties van dextromethorfan opgetreden, wat de ongewenste effecten van het middel op het CZS verhoogt. Amiodaron, flecainide en propafenon, sertraline, bupropion, methadon, cinacalcet, haloperidol, perfenazine en thioridazine hebben eveneens ongeveer dezelfde effecten op het metabolisme van dextromethorfan. Als gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers met dextromethorfan noodzakelijk is, dient de patiënt te worden gecontroleerd en kan het nodig zijn de dosis dextromethorfan te verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik in de zwangerschap en tijdens de borstvoeding bestaan bij de mens onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzing voor schadelijkheid bij dierproeven. Echter, voorzichtigheid moet worden betracht gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap. Gebruik tijdens de borstvoeding wordt ontraden vanwege de ademdepressieve werking. Gebruik tijdens de borstvoeding ter beoordeling van de arts.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit product zal in het algemeen geen invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen machines te besturen. Slaperigheid en duizeligheid kunnen voorkomen. Dit kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken ongunstig beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie gebruik makend van de hier vermelde conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Psychische stoornissen:

Zelden: Mentale verwardheid, excitatie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: Duizeligheid

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Obstipatie, misselijkheid, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend: Allergische huidreacties

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Slaperigheid

4.9 Overdosering

Na inname van geringe overdosering dextromethorfan kan men symptomen als misselijkheid, braken, constipatie, duizeligheid en slaperigheid verwachten. Na inname van grote hoeveelheden (meer dan vele malen de dagdosis) én bij kleine kinderen (> 10 mg/kg) moet ook rekening gehouden worden met ernstige verschijnselen. De volgende symptomen kunnen verwacht worden: hyperactief gedrag, ataxie, desoriëntatie, euforie en hallucinaties. Later optredende symptomen kunnen zijn: coma en ademhalingsdepressie.

Na inname van grote hoeveelheden: patiënt laten braken of maagspoelen (binnen een half uur). Bij verminderd bewustzijn moet eerst geïntubeerd worden voordat gespoeld wordt. Vervolgens geactiveerde kool en een laxans toedienen. Naloxon kan als antagonist effectief zijn in het bestrijden van CZS-effecten en ademhalingsdepressie. Aangezien naloxon een korte werkingstijd heeft en een verminderd bewustzijn snel terug kan keren zal na toediening observatie onder volledige bewaking nodig blijven. Bij volwassenen is de aanvangsdosis 0,4 tot 2 mg intraveneus, deze dosis kan iedere 2 tot 3 minuten herhaald worden tot een maximum van 10 mg. Bij kinderen wordt 10 µg intraveneus, intramusculair of subcutaan toegediend. Nadat de patiënt bij bewustzijn gekomen is dient nog 24 uur geobserveerd te worden. De verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Dextromethorfan HBr is een hoestprikkeldepressende stof met een centrale werking in de medulla, die de drempel voor het hoesten verhoogd.

Door de gereguleerde afgifte is de capsule tot 8 uur na inname werkzaam.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Specifieke gegevens over het product

Door de formulering van de Retard capsule wordt er gedurende 8 uur een therapeutische plasma-spiegel dextromethorfan gerealiseerd. In klinische onderzoek is een vergelijking uitgevoerd van de DARO Retard capsule (bevattend 40 mg dextromethorfan HBr), met orale dosering van 20 mg dextromethorfan in oplossing. Daarbij is vastgesteld dat de totale werkingsduur van de DARO Retard capsule twee keer zo lang is als de werking van 20 mg dextromethorfan toegediend in oplossing. Ondanks een twee keer hogere dosering in de retard capsules blijkt bij vergelijking met de enkelvoudige dosering van 20 mg dextromethorfan in oplossing, dat de $C_{\max}$ maar 1,5 keer zo groot is, als gevolg van de retard formulering van de capsule.

Algemene informatie over dextromethorfan

Absorptie

Dextromethorfan wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en tijdens de eerste passage (in de lever) voornamelijk omgezet in 3 metabolieten, waaronder het farmacologisch actieve dextrorfan. De maximale plasmaspiegel van dextromethorfan en dextrorfan worden na 1,5-2,5 uur bereikt.

Distributie

Het verdelingsvolume van dextrorfan is circa 0,7 l/kg (iets meer dan het totale lichaamswater).

Metabolisme

Dextromethorfan ondergaat een snel en uitgebreid first-pass-metabolisme in de lever na orale toediening. Genetisch gereguleerde O-demethylering (CYD2D6) is de belangrijkste bepalende factor van de farmacokinetiek van dextromethorfan bij gezonde vrijwilligers.

Het blijkt dat er verschillende fenotypen voor dit oxidatieproces zijn, dat resulteert in een zeer uiteenlopende interindividuele farmacokinetiek. Ongemetaboliseerde dextromethorfan, samen met de drie gedemethyleerde morfinaanmetabolieten dextrorfan (ook bekend als 3-hydroxy-N-methylmorfinaan), 3-hydroxymorfinaan en 3-methoxymorfinaan, zijn aangetroffen als geconjugeerde producten in de urine.

Dextrorfan, dat ook een antitussieve werking heeft, is de belangrijkste metaboliet. Bij sommige personen is het metabolisme langzamer en wordt er voornamelijk onveranderd dextromethorfan in het bloed en in de urine aangetroffen.

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd van zowel dextromethorfan als dextrorfan is 2-4 uur bij snelle metaboliseerders en kan oplopen tot 45 uur bij langzame metaboliseerders. Circa 85% van een Amerikaanse groep proefpersonen bestond uit snelle metaboliseerders. Dankzij de grote therapeutische breedte leidt dit niet tot bijwerkingen. In de urine worden voornamelijk vrije en geconjugeerde metabolieten uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Chinoline geel (E104), Ethyl cellulose, gelatine, Hydroxypropyl methylcellulose, Suiker, Triethyl citraat, Zetmeel, Zonnegeel FCF (E110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Het product is na fabricage 5 jaar houdbaar. De vervaldatum is aangegeven op de verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25 °C), buiten het bereik en zicht van kinderen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

DARO Retard capsules dextromethorfan 29,5 is verkrijgbaar in doordrukstrip van 10 stuks in een kartonnen doos, voorzien van een bijsluiter.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Remark Pharma
Industrieweg 24
7949 AK Rogat

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder nummer RVG 13143

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

2 september 1996

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2: 2 november 2016.