

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule bevat 40,2 mg dextromethorfanhydrobromide-monohydraat, overeenkomend met 29,5 mg dextromethorfan.

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke capsule bevat 226 - 331 mg sucrose en 0,91 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Capsules met gereguleerde afgifte.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Bij droge hoest, bij prikkelhoest

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: 1 capsule per keer

Indien nodig na 8 uur nog 1 capsule. Niet meer dan 3 capsules per dag.

##### *Pediatrische patiënten*

Gebruik voor kinderen jonger dan 12 jaar uitsluitend op doktersadvies.

Het gebruik bij kinderen onder 2 jaar is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### Wijze van toediening

De capsule met water innemen en in zijn geheel doorslikken.

Dextromethorfan dient niet langer dan een week te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie
- Patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie
- Patiënten met productieve hoest
- Patiënten die MAO-remmers gebruiken
- Gelijktijdige behandeling met SSRI's
- Kinderen onder 2 jaar

#### **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 (zie rubriek 4.3). 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 en afhankelijkheid zijn gerapporteerd. Voorzichtigheid is in het bijzonder aanbevolen bij adolescenten en jongvolwassenen evenals bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik of gebruik van psychoactieve stoffen.

#### *Serotoninesyndroom*

Dextromethorfan heeft een zwak selectieve serotonine-heropname remming. Het dient niet te worden gebruikt bij patiënten die serotonerge medicatie gebruiken, vooral ook omdat deze stoffen veelal het CYP2D6 metabolisme remmen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Serotonine-effecten, zoals de ontwikkeling van een potentieel levensbedreigend serotoninesyndroom, zijn gemeld bij dextromethorfan met gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's), geneesmiddelen die de metabolisering van serotonine verminderen (inclusief monoamineoxidaseremmers (MAOI's)) en CYP2D6-remmers.

Het serotoninesyndroom kan veranderingen in de geestestoestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen omvatten.

Als een serotoninesyndroom wordt vermoed, moet de behandeling met DARO Retard capsules worden stopgezet.

Dextromethorfan wordt gemetaboliseerd door levercytochroom CYP2D6. De activiteit van dit enzym is genetisch bepaald. Ongeveer 10% van de (algemene) bevolking heeft een trage metabolisering van CYP2D6.

De omzetting van dextromethorfan zal vertraagd zijn in trage metaboliseerders van CYP2D6 en bij patiënten die gelijktijdig gebruik maken van sterke CYP2D6 remmers (o.a. paroxetine, fluoxetine, zie ook rubriek 4.5). De vertraagde omzetting verhoogt het risico van de patiënt op toxische effecten van dextromethorfan (agitatie, verwardheid, tremor, slapeloosheid, diarree en ademhalingsdepressie) en/of het serotoninesyndroom (rusteloosheid, zweten, koorts (> 38 °C), hyperreflexia, myoclonieën, rillen, incoördinatie (ataxia), mentale veranderingen (verwardheid, hypomanie)).

Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die trage metaboliseerders van CYP2D6 zijn of die CYP2D6-remmers gelijktijdig gebruiken (zie ook rubriek 4.5).

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 (zie ook rubriek 4.5).

Omdat de metabolisatiestatus veelal niet bekend is, is het advies om het gebruik te staken indien met name de volgende symptomen optreden: misselijkheid, braken, duizeligheid, hoofdpijn, tintelingen, diarree, hallucinaties, sufheid en/of agitatie, temperatuurverhoging, spiertrekkingen, zweten, spierpijn, rillen.

#### *Pediatrische populatie*

In geval van overdosering kunnen bij kinderen ernstige bijwerkingen optreden, inclusief neurologische aandoeningen. Verzorgers moet geadviseerd worden de aanbevolen dosis niet te overschrijden.

DARO Retard capsules bevatten per capsule 226 - 331 mg sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase

insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Bij diabetici dient rekening gehouden te worden met het suikergehalte van de capsules.

DARO Retard capsules bevatten per capsule 0,91 mg zonnegeel FCF (E110). Deze stof kan allergische reacties veroorzaken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Dit geneesmiddel dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met MAO-remmers en/of SSRI's (zie rubriek 4.3).

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, flecaïnide 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.

Patiënten die behandeld worden met SSRI of bij wie deze behandeling recent is gestopt (bijv. fluoxetine, paroxetine) hebben een hoger risico op het serotoninesyndroom vanwege de interactie met zowel het CYP2D6 metabolisme als met het serotonerge systeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Een beperkte hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duiden niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit. Het gebruik van dextromethorfan mag overwogen worden, indien nodig.

##### *Borstvoeding:*

Dextromethorfan wordt uitgescheiden in moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom moet dit middel niet gebruikt worden indien borstvoeding wordt gegeven.

##### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens over het effect van het gebruik van dextromethorfan op de vruchtbaarheid.

#### **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 om machines te bedienen. Slaperigheid en duizeligheid kunnen voorkomen. Dit kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen 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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

*Symptomen*

Een overdosis van dextromethorfan kan gepaard gaan met misselijkheid, braken, dystonie, agitatie, verwardheid, slaperigheid, stupor, nystagmus, cardiotoxiciteit (tachycardie, afwijkend ecg inclusief QTc-verlenging), ataxie, toxische psychose met visuele hallucinaties, overprikkelbaarheid.

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: cerebellair syndroom (nystagmus, ataxie, titubatie en dystonie), stupor, mydriasis, hypertonie, verandering in spierreflexen, sedatie, lethargie, huiduitslag, hyperactief gedrag, toxische psychose, desoriëntatie, euforie, hallucinaties, tachycardie, verlaging van de convulsiedrempel bij epilepsie. Later optredende symptomen kunnen zijn: coma, ademhalingsdepressie en stuiptrekkingen. Gevallen met een fatale afloop zijn gemeld, met name bij een combinatie van een overdosering van dextromethorfan met andere middelen die een effect hebben op het centrale zenuwstelsel.

*Behandeling*

Actieve koolstof kan toegediend worden aan asymptomatische patiënten die binnen het voorgaande uur een overdosis dextromethorfan ingenomen hebben. Voor patiënten die dextromethorfan ingenomen hebben en geseedeerd of comateus zijn, kan naloxon, in de gebruikelijke doses voor de behandeling van een opioïdoverdosis, overwogen worden. Aangezien naloxon een korte werkingstijd heeft en een verminderd bewustzijn snel terug kan keren zal na toediening observatie onder volledige bewaking nodig blijven. Benzodiazepinen voor epileptische aanvallen en benzodiazepinen en externe afkoelingsmaatregelen voor hyperthermie door het serotoninesyndroom kunnen gebruikt worden. Verdere behandeling is symptomatisch.

Bij combinatie van centraal dempende middelen kan het effect op CNS depressie (inclusief gevaar respiratoire depressie) versterkt worden.

Bij overdosering is er een verhoogd risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom. Bij gelijktijdig gebruik van SSRI (of recent stoppen van SSRI) moet aan het serotoninesyndroom worden gedacht, met name in de aanwezigheid van myoclonieën, verhoogde temperatuur en/of zweten.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hoestprikkeldepressieve middelen, met uitzondering van combinatie met mucolytica - opiumalkaloïden en derivaten: ATC-code: R05DA09

Dextromethorfanhydrobromide is een hoestprikkeldepressieve stof met een centrale werking in de medulla, die de drempel voor het hoesten verhoogt.

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 klinisch 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 plasmaspiegels 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).

##### Biotransformatie

Dextromethorfan ondergaat een snel en uitgebreid first-pass-metabolisme in de lever na orale toediening. Genetisch gereguleerde O-demethylering (CYP2D6) is de belangrijkste bepalende factor van de farmacokinetiek van dextromethorfan bij gezonde vrijwilligers.

Het blijkt dat er verschillende fenotypen voor dit oxidatieproces zijn, wat resulteert in een zeer uiteenlopende interindividuele farmacokinetiek. Ongemetaboliseerde dextromethorfan, samen met de drie gedemethyleerde morфинаanmetabolieten dextrorfan (ook bekend als 3-hydroxy-N-methylmorфинаan), 3-hydroxymorфинаan en 3-methoxymorфинаan, 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)  
Ethylcellulose (E462)  
Gelatine (E441)  
Hypromellose (E464)  
Sucrose  
Triethylcitraat (E1505)  
Maiszetmeel  
Zonnegeel FCF (E110).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

DARO Retard capsules dextromethorfan 29,5 is verkrijgbaar in AL/PVC blisterverpakking van 10 stuks in een kartonnen doos, voorzien van een bijsluiter.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **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/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 1990

Datum van laatste verlenging: 20 april 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.9: 23 oktober 2019