

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zirorphan 1,5 mg/ml siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: dextromethorfan hydrobromide 1,5 mg/ml

Het actief bestanddeel is dextromethorfan hydrobromide, zoals beschreven in alle officiële Pharmacopoeia, d.w.z. het monohydraat, of dextromethorfan broomhydraat.

Eén gewichtseenheid dextromethorfan hydrobromide komt overeen met 0,95 gewichtseenheden anhydrisch dextromethorfan hydrobromide of met 0,73 gewichtseenheden dextromethorfan base.

Hulpstof met bekend effect : elke ml siroop bevat 800 mg sorbitol (70%, niet kristalliseerbaar).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop, voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zirorphan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.

Zirorphan wordt voorgesteld voor de symptomatische behandeling van niet-productieve hoest.

Deze siroop is suikervrij en is als dusdanig laag-calorisch, tandvriendelijk en mag door diabetici gebruikt worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Orale suikervrije siroop met 1,5 mg/ml dextromethorfan hydrobromide.

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar: 15 mg (= 10 ml) 4 tot 6 maal per dag of 22,5 mg (= 15 ml) 3 tot 4 keer per dag. Maximale dosis: 120 mg (= 80 ml) per dag.

De behandeling dient niet langer dan de symptomatische periode te worden voortgezet.

Een arts dient te worden geraadpleegd indien geen verbetering van de symptomen optreedt na 4 à 5 dagen.

Pediatische patiënten

Zirorphan is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Kinderen vanaf 6 jaar tot 12 jaar: 7,5 mg (= 5 ml) 4 tot 6 keer per dag of 15 mg (= 10 ml) 2 tot 3 keer per dag. Maximale dosis: 60 mg (= 40 ml) per dag.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverfunctiestoornissen en respiratoire insufficiëntie.
Behandeling met mono-amino-oxidase inhibitoren (M.A.O.I.).
Kinderen jonger dan 6 jaar.
Astmatische hoest.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij bejaarden en bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie is het aangewezen de aanvangsdosis van dextromethorfan hydrobromide met de helft te verlagen; de verdere posologie kan aangepast worden volgens de tolerantie en het bereikte effect.

Voorzichtigheid is geboden bij astma en ademhalingsinsufficiëntie.

Productieve hoest, die een fundamenteel onderdeel is van de bronchopulmonaire verdediging, dient gerespecteerd te worden.

Als de patiënt koorts naast hoest vertoont, moet de huisarts geraadpleegd worden.

Tijdens de behandeling is het gebruik van alcohol af te raden.

Dextromethorfan hydrobromide wordt dikwijls in hoge doseringen misbruikt voor zijn euforische en dissociatieve effecten. Misbruik kan leiden tot afhankelijkheid en psychiatrische stoornissen zoals psychose, manie, hallucinaties, paranoia, verwarring, geheugenverlies, concentratieverlies, agitatie, rusteloosheid, prikkelbaarheid en epileptische aanvallen. 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.

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)

Serotoninesyndroom

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 worden stopgezet.

Pediatrische patiënten

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

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 800 mg/ml sorbitol (70%, niet kristalliseerbaar). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten

die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Natriumbenzoaat

Dit middel bevat 2,0 mg natriumbenzoaat per ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- De associatie van M.A.O.I. met dextromethorfan is tegenaangewezen (risico van spierrigiditeit, hyperpyrexie, hyperexcitabiliteit, apnoe en larynxspasmen).
- Alcohol: de vermindering van de waakzaamheid kan een gevaar betekenen voor het besturen van voertuigen of het werken met machines. De inname van alcoholische dranken tijdens de behandeling is te vermijden.
- Interacties waar rekening mee moet gehouden worden:
 - Andere stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (pijnstillende morfinederivaten, bepaalde anti-depressiva, de sedatieve H1-antihistaminica, barbituraten, benzodiazepines, clonidine en aanverwanten, hypnotica, neuroleptica, anxiolitica en andere benzodiazepines): versterking van de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, in het bijzonder ademhalingsdepressie in geval van combinatie met andere morfinederivaten. De vermindering van de waakzaamheid kan een gevaar betekenen voor het besturen van voertuigen of het werken met machines.
 - Andere morfine-derivaten (analgetica of antitussiva): respiratoire depressie (versterking van het onderdrukkend effect van morfinederivaten) vooral bij de bejaarde patiënt.
 - Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door het cytochroom CYP 2D6: mogelijke interactie met fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, amiodarone, quinidine en haloperidol. Het is bevestigd dat fluoxetine de metabolisatie van dextromethorfan kan inhiberen met bijgevolg een risico op een serotonine syndroom (mentale verwardheid, agitatie, hyperreflexie, hyperthermie, zweten, myoclonie, ...). Personen met een traag metabolisme lopen meer risico op een dextromethorfan-intoxicatie in geval van combinatiebehandeling met fluoxetine.
 - Dextromethorfan wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en heeft een uitgebreid first-passmetabolisme. 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, flecaïnone en propafenon, sertraline, bupropion, methadon, cinacalcet, haloperidon, 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

Zwangerschap

Een beperkte hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) wijzen niet op malformatieve of foetale / neonatale toxiciteit van dextromethorfan hydrobromide.

Er zijn onvoldoende gegevens betreffende de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3) bij dieren. Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van Zirorphan tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dextromethorfan hydrobromide, of zijn actieve metaboliet dextrorfan, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Er moet beslist worden om de borstvoeding stop te zetten of af te zien van een behandeling met Zirorphan of deze af te breken, rekening houdend met de voordelen van de behandeling voor de moeder en de voordelen van de borstvoeding voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid bij de man of bij de vrouw.

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

De aandacht wordt getrokken op het risico van slaperigheid en duizeligheid bij gebruik van dit geneesmiddel. Het gelijktijdig gebruik van alcohol kan deze werking verhogen.

Zirorphan heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reacties zoals angioedeem, bronchospasme,	
Zenuwstelselaandoeningen				Nystagmus (bij hogere dosissen), slaperigheid, vertigo, prikkelbaarheid, mentale verwardheid, duizeligheid	
Oogaandoeningen				Mydriase,	
Maagdarmsstelselaandoeningen				Nausea, braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen				Huidreacties (huiduitslag, pruritis, urticaria)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					Misbruik, afhankelijkheid, onthoudingsverschijnselen

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 nationale meldsysteem zoals hieronder vermeld:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen:

De eerste symptomen van overdosering treden vooral op bij inname van zeer hoge dosissen (enkele malen de aanbevolen dosis) en bij combinatie met antihistaminica.

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.

In het geval van ernstige overdosis kunnen de volgende symptomen waargenomen worden: coma, ademhalingsdepressie, stuiptrekkingen.

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 gesedeerd of comateus zijn, kan naloxon, in de gebruikelijke doses voor de behandeling van een opioïdoverdosis, overwogen worden. Benzodiazepinen voor epileptische aanvallen en benzodiazepinen en externe afkoelingsmaatregelen voor hyperthermie door het serotoninesyndroom kunnen gebruikt worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihoestmiddelen, ATC-code: R05DA09.

Werkingsmechanisme

Dextromethorfan hydrobromide is een hoestremmend middel met centrale werking, zonder analgetische noch narcotische effecten, dat gebruikt wordt voor de symptomatische behandeling van niet-productieve hoest, i.e. droge prikkelhoest. Het verhoogt de stimuliedrempel van het medullaire hoestcentrum door inhibitie van de afferente prikkels.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Toegediend in therapeutische doses oefent dextromethorfan hydrobromide geen invloed uit op het ademhalingscentrum. In zeer hoge doses kan dextromethorfan hydrobromide het ademhalingscentrum onderdrukken. De antitussieve werking treedt in 15 tot 30 minuten na orale inname en houdt 3 tot 6 uur aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt dextromethorfan hydrobromide vlug uit het maagdarmkanaal geresorbeerd.

Biotransformatie

Via de lever wordt dextromethorfan hydrobromide gemetaboliseerd in een aantal metabolieten waarvan het gehalte kan variëren van individu tot individu. Dextrorfan of het 3-hydroxy-N-methylmorfinan (via demethylering) is de hoofdmetabooliet, die ook actief is. Andere belangrijke, niet-actieve metabolieten zijn het 3-methoxy-morfinan en het 3-hydroxy-morfinan. De demethylatie

gebeurt t.h.v. de lever, met tussenkomst van cytochroom P₄₅₀2D6, wiens activiteit genetisch bepaald is. Maximale plasmaspiegels worden na ongeveer 1 – 2 uur bereikt. De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur.

Metabolisatie

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, 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

Dextromethorfan hydrobromide en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk onder de vorm van glucuronide of sulfaatconjugaat via de urine uitgescheiden. In 48 uren urine wordt gemiddeld 80 % van de toegediende dosis teruggevonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn onvoldoende preklinische gegevens over het mutageen, carcinogeen of teratogeen potentieel van dextromethorfan hydrobromide, of over het potentieel ervan om de vruchtbaarheid aan te tasten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Sorbitol 70% niet kristalliseerbaar
- Natriumsaccharinaatdihydraat
- Framboosaroma
- Natriumbenzoaat
- Citroenzuur monohydraat
- Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zirorphan dextromethorfan HBr 1,5 mg/ml suikervrije siroop, voor oraal gebruik, in een bruine glazen fles van 150 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

ID PHAR bv
Atomveldstraat 8 bus 2
B-9450 Haaltert
tel ++ 32 53 68 34 30
fax ++ 32 53 68 34 44
e-mail : info@idphar.be

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

BE329131

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 2008
Datum van laatste verlenging: 13 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2023