

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**(Ref: 27.09.2019 – CCDS 0271-01 + name change + PSUSA implementation)**

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

TUSSO RHINATHIOL 2 mg/ml siroop

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

Een maatje (5 ml) bevat 10 mg dextromethorfan hydrobromide.

Hulpstoffen met bekend effect:

TUSSO RHINATHIOL bevat 28,6 mg maltitol, 1,5 mg/ml methylparahydroxybenzoaat en 62 mg/ml propyleen glycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Siroop

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Symptomatische behandeling van niet-productief irriterend hoesten (droge hoest).

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

#### Dosering

*Volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar):*

- 5 tot 10 ml siroop = 1 tot 2 maatjes (= 10 tot 20 mg dextromethorfan hydrobromide) elke 4 uur;

- 15 ml siroop = 3 maatjes (= 30 mg dextromethorfan hydrobromide), elke 6 tot 8 uur.

Niet meer dan 60 ml siroop (= 120 mg dextromethorfan hydrobromide) per 24 uur innemen, met minimaal 4 uur tussen iedere inname.

De individuele posologie wordt aangepast in functie van het therapeutisch effect.

*Pediatrische patiënten:*

TUSSO RHINATHIOL niet toedienen aan kinderen jonger dan 12 jaar.

#### Wijze van toediening

Oraal.

#### Duur van de behandeling

In het geval van zelfmedicatie moet de inname van siroop worden beperkt tot 3 tot 5 dagen. Zelfs onder medisch toezicht mag de behandeling niet worden voortgezet na 2 tot 3 weken.

### **4.3 Contra-indicaties**

TUSSO RHINATHIOL is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige behandeling of behandeling tijdens de voorgaande 2 weken met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).
- Astmatische bronchitis.

- Patiënten met ademhalingsinsufficiëntie of die het risico lopen respiratoire insufficiëntie te ontwikkelen (zie rubriek 4.4).
- Ademhalingsdepressie.
- Borstvoeding.
- Zeldzame erfelijke ziekte die incompatibel is met één van de hulpstoffen van het geneesmiddel (zie rubriek 4.4).
- TUSO RHINATHIOL 2 mg/ml siroop voor volwassenen niet toedienen aan kinderen jonger dan 12 jaar.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voor u een hoestmiddel toedient, moet u er zeker van zijn dat de oorzaken van de hoest die een specifieke behandeling vereisen, werden onderzocht.
- TUSO RHINATHIOL siroop bevat geen suiker en is dan ook geschikt voor diabetici.
- Het gebruik van alcoholische dranken wordt afgeraden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.5).
- Er is een klein risico op gewenning met dextromethorfan. Tijdens een langdurig gebruik (d.w.z. dat de aanbevolen behandelingsperiode overschrijdt) kunnen de patiënten een tolerantie opbouwen en een fysieke en psychologische verslaving. Patiënten met een neiging tot misbruik of verslaving, kunnen beter geen TUSO RHINATHIOL gebruiken, behalve tijdens een korte periode en onder streng medisch toezicht.
- Gevallen van misbruik van dextromethorfan en afhankelijkheid zijn gerapporteerd. Voorzichtigheid wordt in het bijzonder aanbevolen voor adolescenten en jongvolwassenen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of gebruik van psychoactieve stoffen.
- TUSO RHINATHIOL moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die serotoninerge geneesmiddelen (andere dan MAO-remmers) krijgen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (bijv. fluoxetine en paroxetine) of tricyclische antidepressiva (zie 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 TUSO RHINATHIOL worden stopgezet.
- Informatie over het gebruik van dextromethorfan bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie is beperkt. Daarom moet TUSO RHINATHIOL bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt, vooral bij patiënten met ernstige stoornissen. In het geval van een leverinsufficiëntie en bij oudere personen moet de behandeling worden gestart met een halve dosis, die daarna eventueel wordt aangepast in functie van de tolerantie en de werkzaamheid.
- Vanwege mogelijke afgifte van histamine moet TUSO RHINATHIOL worden vermeden in geval van mastocytose.
- Een chronische hoest kan een vroeg symptoom van astma zijn. Daarom is TUSO RHINATHIOL niet geïndiceerd om chronische hoest te elimineren, vooral bij kinderen.
- Indien de hoest een aantal dagen aanhoudt, zal de arts overgaan tot een klinische herevaluatie.
- De duur van de behandeling wordt zo kort mogelijk gehouden en beperkt tot de symptomatische periode.
- In het geval van productieve hoest die gepaard gaat met significante mucusproductie (bijv. patiënten met bronchiëctasie en cystische fibrose) of bij patiënten met neurologische aandoeningen die gepaard gaan met een duidelijk verminderde hoestreflex (onder meer cerebrovasculair accident, Parkinson en dementie), dient een hoeststillende behandeling met TUSO RHINATHIOL met bijzondere voorzichtigheid te worden gegeven en alleen na een grondige evaluatie van de voordelen en risico's (zie rubriek 4.5).
- Een productieve hoest mag niet worden behandeld met dit geneesmiddel. TUSO RHINATHIOL mag ook niet worden geassocieerd met een hoestverwekkend middel of een mucolyticum.
- TUSO RHINATHIOL moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met respiratoire aandoeningen zoals chronische obstructieve longziekte (COPD) of pneumonie.

- Dit middel bevat 28,6 g maltitol per maximum aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar oud. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Kan een licht laxerende werking hebben.
- Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat, kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).
- Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
- Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld.
- Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

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

- Dextromethorfan heeft zwakke serotoninerge eigenschappen. Het kan daarom het risico op serotoninetoxiciteit (serotoninesyndroom) verhogen, vooral als het samen met andere serotoninerge middelen, zoals MAO-remmers of SSRI's, wordt gebruikt. In het bijzonder, voorafgaande of gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine veranderen, zoals antidepressiva van het MAO-remmertype, kan een serotoninesyndroom veroorzaken gepaard gaande met kenmerkende symptomen zoals neuromusculaire hyperactiviteit (bijv. tremor, clonus, myoclonus, hyperreflexie en piramidale stijfheid), autonome hyperactiviteit (bijv. diaforese, koorts, tachycardie, tachypnea, mydriasis) en een verstoorde mentale toestand (bijv. agitatie, excitatie, verwardheid) (zie rubriek 4.3 - MAO-remmers - en rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening van een geneesmiddel dat het cytochroom P450 2D6-enzymstelsel in de lever remt en dus ook het metabolisme van dextromethorfan, zoals amiodaron, kinidine, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, propafenon, thioridazine, cimetidine, ritonavir, berberine, bupropion, cinacalcet, flecaïnide en terbinafine, kunnen de dextromethorfanspiegels verhogen. Deze effecten kunnen optreden als één van deze geneesmiddelen recent is toegediend, zelfs als het niet langer wordt gebruikt.
- Als dextromethorfan wordt gebruikt in combinatie met secretolytica bij patiënten met reeds bestaande longdoeningen, zoals cystische fibrose en bronchiëctasie, en die hypersecretie van slijm hebben, kan een verminderde hoestreflex (een ernstige) accumulatie van slijm veroorzaken.
- Gelijktijdige toediening van stoffen die het CZS onderdrukken, waaronder alcohol, kan een wederzijds versterkend effect veroorzaken.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap:

De resultaten van epidemiologische studies bij beperkte populaties duiden niet op een toename van de frequentie van misvormingen bij kinderen die tijdens de prenatale periode aan dextromethorfan werden blootgesteld. Deze studies beschrijven echter niet voldoende het tijdstip en de duur van de behandeling met dextromethorfan.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Hoge doses dextromethorfan kunnen ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken, zelfs als dit slechts gedurende een korte periode wordt toegediend.

Daarom moet dextromethorfan tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de voordelen en risico's, en alleen in uitzonderlijke gevallen.

##### Borstvoeding:

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de uitscheiding van dextromethorfan in moedermelk.

Dextromethorfan is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding, omdat ademhalingsdepressie niet kan worden uitgesloten bij zuigelingen (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid:

Op basis van de beschikbare niet-klinische ervaring werd geen effect van het gebruik van dextromethorfan op de vruchtbaarheid gemeld (zie rubriek 5.3).

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

Zelfs indien het correct wordt gebruikt, kan dit geneesmiddel een lichte slaperigheid veroorzaken en de reactietijd zodanig wijzigen dat dit een impact kan hebben op vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Dit risico verhoogt als het product wordt gebruikt met alcohol of andere geneesmiddelen die een impact hebben op de reactietijd.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De indeling naar frequentie gebeurt volgens de volgende 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).

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>
<i>Niet bekend:</i> overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria, pruritus, uitslag en erytheem.
<b>Psychische stoornissen</b>
<i>Zeer zelden:</i> hallucinaties
Geneesmiddelenverslaving is gemeld bij personen die dextromethorfan misbruiken.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>
<i>Vaak:</i> duizeligheid
<i>Zelden:</i> opwinding, verminderde eetlust, mentale verwardheid
<i>Zeer zelden:</i> slaperigheid
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>
<i>Vaak:</i> misselijkheid, braken en gastro-intestinale stoornissen
<i>Zelden:</i> constipatie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>
<i>Niet bekend:</i> erythema fixatum
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>
<i>Vaak:</i> vermoeidheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>
<i>Zelden:</i> bronchospasmen
<b>Oogaandoeningen</b>
<i>Zelden:</i> mydriasis

#### 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:

**België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou – Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) – e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) – Tél.: (+33) 3 83 656085/87 – Fax: (+33) 3 83 656133 **OF** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) – Tél.: (+352) 247-85592 – Fax: (+352) 2479-5615

## 4.9 Overdosering

### **Klachten en verschijnselen:**

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, stuip trekkingen.

In geval van overdosering kunnen bekende bijwerkingen met hogere frequentie of ernst voorkomen: gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, vermoeidheid.

Daarnaast kunnen de volgende symptomen optreden: vertigo, licht gevoel in het hoofd, onduidelijk spreken, mydriase, concentratie- en bewustzijnsstoornissen als een teken van ernstige intoxicatie, stemmingswisselingen zoals dysforie en euforie, psychotische stoornissen zoals desoriëntatie en waanideeën die kunnen leiden tot paranoia, dysartrie, en wazig zicht, evenals bloeddrukfluctuaties.

Een grote overdosering kan leiden tot koorts.

Gevallen met fatale afloop werden gemeld bij gecombineerde overdosis van dextromethorfan en andere geneesmiddelen (combinatievergiftiging).

Dextromethorfan kan het risico van het serotoninesyndroom verhogen en dit risico kan verhoogd zijn in geval van overdosering, vooral als het samen met andere serotoninerge middelen wordt ingenomen.

### *Chronische intoxicatie:*

Een intoxicatie door bromiden is mogelijk bij chronisch gebruik van broomhydraatzouten van dextromethorfan.

### **Behandeling**

Indien nodig moet intensief toezicht op een afdeling voor intensieve zorgen worden gestart met de juiste behandeling.

- Maagspoeling en actieve koolstof kan toegediend worden aan asymptomatische patiënten die binnen het voorgaande uur een overdosis dextromethorfan ingenomen hebben.

### In geval van respiratoire depressie :

Respiratoire ondersteuning en toediening van naloxon (de dosissen zijn uiterst variabel van de ene intoxicatie tot de andere) :

### In geval van convulsies :

Toediening van benzodiazepines : intraveneus bij volwassenen en grotere kinderen ; intrarectaal bij kleine kinderen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: hoestmiddel, behalve associaties met expectorantia.

ATC code: R05D A09

Dextromethorfan hydrobromide is een 3-methoxyderivaat van levorfanol. Het heeft een hoeststillend maar geen analgetisch, ademhalingsonderdrukkend of psychotomimetisch effect bij therapeutische doses. Het wordt bovendien ook beschouwd een minder verslavend potentieel te hebben.

Dextromethorfan heeft zwakke serotoninerge eigenschappen.

Het effect treedt op 15 tot 30 minuten na orale inname en duurt 3 tot 6 uur.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na de orale toediening wordt dextromethorfan snel geabsorbeerd en na toediening van één enkele dosis dextromethorfan van 60 mg, worden binnen 2 uur plasmapijken van 5,2 tot 5,8 ng/ml bereikt.

### Distributie

Het distributievolume in steady-state na toediening van 50 mg dextromethorfan werd geschat op  $7,3 \pm 4,8$  l (gemiddelde  $\pm$  SD).

### Biotransformatie

Dextromethorfan ondergaat een first-pass-effect in de lever. De belangrijkste metabole stappen zijn CYP3A- en CYP2D6-gemedieerde oxidatieve O-demethylatie en N-demethylatie gevolgd door conjugatie.

De belangrijkste actieve metaboliet is dextrorfaan. (+)-3-methoxymorfinaan en (+)-3-hydroxymorfinaan worden ook gevormd. Omdat CYP2D6 een polymorf enzym is, hangt het metabolisme van dextromethorfan af van het genotype van de persoon. De frequentie van het langzame metaboliserende fenotype (met verminderde CYP2D6-werking) ligt in de Kaukasische populatie tussen 5 en 10% (zie subparagraaf “Speciale populaties”).

### Eliminatie

Excretie in de urine (tot 48 uur na orale toediening) kan variëren van 20 tot 86% van de toegediende dosis. In de urine worden vrije of geconjugeerde metabolieten aangetroffen en slechts een klein deel van het werkzame bestanddeel wordt onveranderd geëlimineerd.

Minder dan 0,1% wordt gevonden in de feces. Na toediening van één enkele of meervoudige doses varieert de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 3,2 tot 4 uur.

### Speciale populaties

Langzame metaboliseerders (PM) van CYP 2D6 vs. snelle metaboliseerders (EM).

De  $C_{max}$ -, AUC- en  $t_{1/2}$ -waarden van dextromethorfan zijn hoger bij PM dan bij EM, d.w.z. 16 keer hoger voor  $C_{max}$ , 150 keer hoger voor AUC en 8 keer hoger voor  $t_{1/2}$  (19,1 versus 2,4 uur).

De  $t_{1/2}$ -waarden kunnen voor sommige PM-gevallen tot 45 uur zijn verlengd.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dextromethorfan heeft geen genotoxisch potentieel. Er zijn onvoldoende gegevens uit dierproeven om te concluderen dat er mogelijk geen mutagene carcinogeniteit is.

### Reproductietoxiciteit

Studies naar embryotoxiciteit, perinatale/postnatale toxiciteit en fertiliteit bij ratten hebben negatieve resultaten aangetoond tot een dosis van 50 mg/kg/dag.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsaccharine – Maltitolsiroop - Propyleenglycol – Vanille aroma – Abrikoos aroma – Methylparahydroxybenzoaat - Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bij kamertemperatuur bewaren (15-25°C)..

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

Fles van 180 ml in amberkleurig glas (type III), met veiligheidsdop voor kinderen.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
1831 Diegem

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE266217

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 04.10.2004

Datum van laatste hernieuwing: 23.04.2010

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

Goedkeuringsdatum: 01/2020