

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Internal

Bisolvon Droge hoest 2 mg/ml siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Bisolvon Droge hoest bevat 28,6 mg maltitol, 1,5 mg/ml methylparahydroxybenzoaat en 62 mg/ml propyleen glycol (zie rubriek 4.4).

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). De siroop is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 6 jaar.

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.

Kinderen van 6 tot 12 jaar:

- 2,5 tot 5 ml siroop = 1/2 tot 1 maatje (= 5 tot 10 mg dextromethorfan hydrobromide) elke 4 uur;
- Niet meer dan 30 ml siroop (= 60 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:

Bisolvon Droge hoest niet toedienen aan kinderen jonger dan 6 jaar.

Voor gebruik bij kinderen van 6-12 jaar wordt medisch toezicht aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Bisolvon Droge hoest 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.
- Chronisch obstructief longlijden (COPD).
- Pneumonie.
- Zeldzame erfelijke ziekte die incompatibel is met één van de hulpstoffen van het geneesmiddel (zie rubriek 4.4).
- Bisolvon Droge hoest 2 mg/ml siroop voor volwassenen niet toedienen aan kinderen jonger dan 6 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.
- Bisolvon Droge hoest siroop bevat geen suiker en is dan ook geschikt voor diabetici.
- Vermijd het gebruik van alcohol bij de behandeling met dextromethorfan. Dextromethorfan versterkt de dempende werking die alcohol heeft op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).
- 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.
- Bisolvon Droge hoest moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die serotonerge 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 buprenorfine/opioiden, serotonine norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's), geneesmiddelen die de metabolisering van serotonine verminderen (inclusief monoamineoxidaseremmers (MAOI's)) en CYP2D6-remmers. Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge stoffen klinisch gerechtvaardigd is, wordt nauwgezette observatie van de patiënt geadviseerd, vooral tijdens de opstart van de behandeling en bij dosisverhogingen. Het serotoninesyndroom kan veranderingen in de geestestoestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen omvatten. Als een serotoninesyndroom wordt vermoed, moet een dosisverlaging van Bisolvon Droge hoest of stopzetting van de behandeling worden overwogen afhankelijk van de ernst van de symptomen.
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dextromethorfan bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie. Schrijf een lagere dosis voor bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie, of vergroot het interval tussen de dosissen. Over het algemeen moet de dosisselectie voor een oudere patiënt voorzichtig gebeuren. Hierbij moet rekening gehouden worden met de hogere frequentie aan verminderde lever-, nier- of hartfunctie, evenals gelijktijdige ziekte of andere geneesmiddeltherapieën bij deze populatie.
- Patiënten die lijden aan de zeldzame ziekte mastocytose dienen het gebruik van dextromethorfan te mijden. Dextromethorfan kan mestcellen activeren, wat kan resulteren in een mogelijke vrijgave van histamine met daarmee samenhangende klinische manifestaties.
- Patiënten mogen de aanbevolen dosering en duur van de behandeling niet overschrijden.
- Dextromethorfan wordt niet aanbevolen voor het onderdrukken van chronisch hoesten. Een chronische hoest kan een vroeg symptoom van astma zijn. Daarom is Bisolvon Droge hoest 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 Bisolvon Droge hoest 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. Bisolvon Droge hoest mag ook niet worden geassocieerd met een hoestverwekkend middel of een mucolyticum.

- 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).
- Dit middel bevat maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Kan een licht laxerende werking hebben.
- Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat en 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.
- Dit geneesmiddel bevat 310 mg propyleenglycol in 1 maatbeker van 5 ml.
- 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.

- Pediatrische patiënten:

Medisch toezicht (door medisch personeel) wordt aanbevolen bij gebruik van dextromethorfan bij kinderen van 6-12 jaar (zie rubriek 4.2).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Dextromethorfan heeft zwakke serotoninerge eigenschappen. Het kan daarom het risico op serotoninetoxiciteit (serotoninesyndroom – een potentieel levensbedreigende aandoening) verhogen, vooral als het samen met andere serotoninerge middelen, zoals buprenorfine/opioïden MAO-remmers of SSRI's, serotonine norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva 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).
- 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.
- 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 (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening van stoffen die het CZS onderdrukken, waaronder alcohol, kan een wederzijds versterkend effect veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dextromethorfan bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Bisolvon Droge hoest te vermijden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Medische supervisie wordt aanbevolen voor het gebruik van dextromethorfan tijdens de zwangerschap.

Hoge doses dextromethorfan kunnen wel ademhalingsdepressie veroorzaken bij neonaten, zelfs als het maar kort wordt toegediend.

Borstvoeding:

Dextromethorfan wordt uitgescheiden in de moedermelk; bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde vrouwen zijn effecten aangetoond, namelijk hypotonie en respiratoire pauzes.

Bisolvon Droge hoest is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid voor mannen of vrouwen. Uit dierstudies zijn geen effecten gebleken van dextromethorfan op de vruchtbaarheid (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 of duizeligheid 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).

| |
|---|
| Immuunsysteemaandoeningen |
| <i>Niet bekend:</i> overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reactie, urticaria, vaste geneesmiddeleneruptie, bronchospasmen |
| Psychische stoornissen |
| <i>Niet bekend:</i> hallucinaties, verwarring, geneesmiddelenafhankelijkheid |
| Zenuwstelselaandoeningen |
| <i>Zelden:</i> verminderde eetlust, opwinding |
| <i>Niet bekend:</i> slaperigheid, neurologische bevindingen inclusief licht gevoel in het hoofd, onduidelijk spreken en nystagmus, dystonie voornamelijk bij kinderen, duizeligheid |
| Oogaandoeningen |
| <i>Niet bekend:</i> mydriasis |
| Maagdarmsstelselaandoeningen |
| <i>Vaak:</i> misselijkheid |
| <i>Niet bekend:</i> braken, constipatie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen |
| <i>Niet bekend:</i> Allergische huidreacties, zoals huiduitslag met jeuk, angio-oedeem |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen |

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 – 1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 eeg 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.

In geval van overdosering kunnen bekende bijwerkingen met hogere frequentie of ernst voorkomen: misselijkheid, braken, slaperigheid, hallucinaties, 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, hypertonie, 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.

- 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. 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: 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 – Methylparahydroxybenzoesaat - 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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: 12/2023