

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan

Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 30 mg Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O, entsprechend 22 mg Dextromethorphan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 83,6 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Kapselhülle: hellblaues Unterteil mit dunkelblauer Kappe

Inhalt: weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung des Reizhustens (unproduktiver Husten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der empfohlene Bereich der Einzel- und Tagesdosen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen:

Jugendliche über 12 Jahre und Erwachsene:

1 Hartkapsel *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* (entsprechend 30 mg Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O) alle 6 Stunden; die maximale Tagesgesamtdosis beträgt 4 Hartkapseln *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* (entsprechend 120 mg Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O).

Art der Anwendung

Die Hartkapseln werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Bei Selbstbehandlung sollte die Einnahme auf 3-5 Tage begrenzt bleiben.

Auch unter ärztlicher Verordnung sollte *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* nicht länger als zwei bis drei Wochen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Asthma bronchiale
- Chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- Pneumonie
- Ateminsuffizienz
- Atemdepression
- während der Stillzeit
- gleichzeitige Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder wenn eine Therapie mit MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage beendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- eingeschränkter Leberfunktion
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern

Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan ist für Kinder unter 12 Jahren wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Bei produktivem Husten mit erheblicher Schleimproduktion ist die antitussive Behandlung mit *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* nur unter strenger Nutzen/Risiko-Abwägung mit besonderer Vorsicht durchzuführen.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthma bronchiale sein, daher ist *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* zur Dämpfung dieses Hustens - insbesondere bei Kindern - nicht indiziert.

Dextromethorphan hat ein geringes Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Fälle von Dextromethorphan-Missbrauch und -Abhängigkeit wurden berichtet. Vorsicht ist besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit einer Vorgeschichte bzgl. Drogenmissbrauch oder psychoaktiven Substanzen geboten.

Bei Missbrauch kann es zu Symptomen einer Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) kommen.

Dextromethorphan wird über das Leber-Cytochrom P450 2D6 metabolisiert. Die Aktivität dieses Enzyms ist genetisch bedingt. Etwa 10 % der Allgemeinbevölkerung sind langsame Metabolisierer von CYP2D6. Bei langsamen Metabolisierern und Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren kann es zu einer übermäßig starken und/oder verlängerten Wirkung von Dextromethorphan kommen. Bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 oder Verwendung von CYP2D6-Inhibitoren ist somit Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Serotonin-Syndrom

Serotonerge Wirkungen, einschließlich der Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms, wurden für Dextromethorphan bei gleichzeitiger Einnahme von serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRIs); Arzneimitteln, die den Stoffwechsel von Serotonin (einschließlich Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)) beeinträchtigen, und CYP2D6-Inhibitoren berichtet.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen des mentalen Status, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome umfassen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte eine Behandlung mit *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* eingestellt werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen.

CYP2D6-Inhibitoren

Dextromethorphan wird im Rahmen eines extensiven First-Pass-Effekts über CYP2D6 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung potenter Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms kann es zu erhöhten Konzentrationen von Dextromethorphan auf das Mehrfache des normalen Spiegels im Körper kommen. Dadurch erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen von Dextromethorphan (Erregungszustände, Verwirrtheit, Tremor, Schlaflosigkeit, Diarrhoe und Atemdepression) sowie die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms. Potente Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms sind Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin, Terbinafin, Cimetidin und Ritonavir. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Chinidin wurden Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan gemessen, die um das 20-fache erhöht waren. Dadurch erhöhten sich die Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem durch den Wirkstoff. Amiodaron, Flecainid und Propafenon, Sertralin, Bupropion, Methadon, Cinacalcet, Haloperidol, Perphenazin und Thioridazin haben ähnliche Wirkungen auf die Metabolisierung von Dextromethorphan. Falls eine gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Hemmern und Dextromethorphan erforderlich ist, sollte der Patient überwacht und die Dextromethorphan-Dosis bei Bedarf gesenkt werden.

In diesem Zusammenhang wurden Symptome einer Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) beobachtet.

Diese Angaben können auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten.

Bei kombinierter Anwendung von *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* mit Sekretolytika (schleimlösenden Hustenmitteln) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien an begrenzten Populationen geben bislang keinen Hinweis auf eine erhöhte Missbildungshäufigkeit bei pränatal dextromethorphanexponierten Kindern, jedoch dokumentieren sie nur ungenügend Zeitpunkt und Anwendungsdauer von Dextromethorphan.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität lassen für Dextromethorphan kein Gefahrenpotential für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Hohe Dextromethorphan-Dosen können möglicherweise - auch wenn sie nur kurze Zeit verabreicht werden - beim Neugeborenen eine Atemdepression verursachen.

Während der Schwangerschaft sollte die Verabreichung des Arzneimittels daher nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Untersuchungen zu einem Übergang von Dextromethorphan in die Muttermilch liegen nicht vor. Da eine atemdepressive Wirkung auf den Säugling nicht auszuschließen ist, ist Dextromethorphan in der Stillzeit kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch häufig zu leichter Müdigkeit führen und dadurch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

SOC/Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	leichte Müdigkeit, Schwindelgefühl
Sehr selten:	Benommenheit, Halluzinationen bei Missbrauch Entwicklung einer Abhängigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Magen-Darbeschwerden, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr selten:	Hautreaktionen wie fixes Arzneimittelexanthem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Zeichen:

Eine Überdosierung von Dextromethorphan kann mit Übelkeit, Erbrechen, Dystonie, Unruhe, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Stupor, Nystagmus, Kardiotoxizität (Tachykardie, abnormales EKG einschließlich QTc-Verlängerung), Ataxie, toxischer Psychose mit visuellen Halluzinationen und Übererregbarkeit verbunden sein.

Bei massiver Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Koma, Atemdepression, Konvulsionen.

Management:

Aktivkohle kann asymptomatischen Patienten verabreicht werden, die innerhalb der letzten Stunde eine Überdosis Dextromethorphan eingenommen haben.

Für Patienten, die Dextromethorphan eingenommen haben und sediert oder komatös sind, kann Naloxon, in den üblichen Dosen wie zur Behandlung einer Opioidüberdosierung, in Betracht gezogen werden. Es können Benzodiazepine gegen Anfälle, bzw. Benzodiazepine und externe Kühlmaßnahmen gegen Hyperthermie aufgrund des Serotonin-Syndroms angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antitussivum; ATC-Code: R05DA09

Dextromethorphanhydrobromid ist ein 3-Methoxy-Derivat des Levorphanols. Es wirkt antitussiv, besitzt aber in therapeutischen Dosen keine analgetische, atemdepressive, psychotomimetische Wirkung und hat nur eine schwache Abhängigkeitspotenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dextromethorphan wird nach oraler Applikation rasch resorbiert.

Innerhalb von 2 Stunden werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Wirkung tritt 15-30 Minuten nach oraler Einnahme ein, die Wirkdauer beträgt ca. 3-6 Stunden.

Metabolisierung

Nach einer Einnahme über den Mund durchläuft Dextromethorphan einen schnellen und extensiven First-Pass-Effekt in der Leber. Eine genetisch bedingte O-Demethylierung (CYD2D6) war die wichtigste Determinante der Pharmakokinetik von Dextromethorphan bei gesunden Freiwilligen.

Offenbar gibt es für diesen Oxidationsprozess sehr individuelle Phänotypen, sodass es bei verschiedenen Personen zu einer sehr stark variierenden Pharmakokinetik kommt. Unmetabolisiertes Dextromethorphan sowie die drei demethylierten Morphinan-Metaboliten Dextrophan (auch als 3-hydroxy-N-Methylmorphinan bezeichnet), 3-Hydroxymorphinan und 3-Methoxymorphinan werden als konjugierte Produkte im Urin ausgeschieden.

Dextrophan, das ebenfalls eine hustenstillende Wirkung hat, ist der Hauptmetabolit. Manche Personen weisen einen langsameren Stoffwechsel auf. Hier wird vor allem unverändertes Dextromethorphan in Blut und Urin nachgewiesen.

Wesentliche Schritte sind die oxidative O- und N-Demethylierung und anschließende Konjugation. Der genetische Polymorphismus bei der oxidativen Metabolisierung (Debrisoquin-Typ) beträgt 5-10 %. Daher kann der renal ausgeschiedene Anteil bis 48 Stunden nach oraler Applikation zwischen 20 und 86 % der verabreichten Dosis variieren. Im Harn werden freie oder konjugierte Metabolite wiedergefunden, nur ein kleiner Anteil des Wirkstoffes wird unverändert ausgeschieden. In den Faeces sind weniger als 1 % zu finden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 1,2-2,2 Stunden, kann aber bei abweichender Metabolisierung (Polymorphismus) bis zu 45 Stunden erreichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an Hund und Ratte ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Hustenstiller-ratiopharm[®] Dextromethorphan

ratiopharm

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Dextromethorphanhydrobromid ist unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht worden. Ein bakterieller Test auf Punktmutationen verlief negativ. Ein mutagenes Potential kann nicht ausreichend beurteilt werden. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Embryotoxizität, peri/-postnataler Toxizität und Fertilität an der Ratte verliefen bis zu einer Dosis von 50 mg/kg/Tag negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat

Talkum

Macrogol 6000

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Gelatine

Gereinigtes Wasser

Indigocarmin

Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blister

Packung mit 10 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

15503.00.00

Hustenstiller-ratiopharm[®] Dextromethorphan

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 1995

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig