

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silomat DMP
10,5 mg/Lutschpastille

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Lutschpastille enthält 10,5 mg Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat (entsprechend 7,7 mg Dextromethorphan).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Lutschpastille enthält 851 mg Maltitol (siehe Abschnitt 4.4) und 0,5 mg Levomenthol (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Dieses Arzneimittel enthält 168,5 mg Cyclo-dextrin(e) pro Lutschpastille.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Gelbe, runde Lutschpastillen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung des Reizhustens (unproduktiver Husten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder von 6 bis 12 Jahren:	alle 4 bis 6 Stunden 1 Lutschpastille im Mund zergehen lassen. Die maximale Tagesgesamt-dosis beträgt 6 Lutsch-pastillen Silomat DMP (entsprechend 63 mg Dextromethorphanhydro-bromid-Monohydrat).
Jugendliche über 12 Jahre und Erwachsene:	alle 4 bis 6 Stunden 1 – 3 Lutschpastillen im Mund zergehen lassen. Die maximale Tagesgesamt-dosis beträgt 12 Lutsch-pastillen Silomat DMP (entsprechend 126 mg Dextromethorphanhydro-bromid-Monohydrat).

Silomat DMP ist bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Selbstbehandlung sollte die Einnahme auf 3 – 5 Tage begrenzt bleiben. Auch unter ärztlicher Verordnung sollte Silomat DMP nicht länger als 2 – 3 Wochen eingenommen werden.

Art der Anwendung

Die Lutschpastillen sollen langsam im Mund zergehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dextromethorphan, Levomenthol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern oder Anwendung von MAO-Hemmern in den letzten zwei Wochen (siehe Abschnitt 4.5)
- Asthma bronchiale
- chronisch obstruktive Atemwegserkrankung

- Pneumonie
- Ateminsuffizienz
- Atemdepression
- Stillzeit
- Kinder unter 6 Jahren
- seltene angeborene Unverträglichkeiten gegen einen der Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Silomat DMP bei Patienten mit beeinträchtigter Leber und Nierenfunktion vor. Daher sollte Silomat DMP nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- eingeschränkter Leberfunktion.
 - eingeschränkter Nierenfunktion.
- Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion sollten eine niedrigere Dosis einnehmen oder die Abstände zwischen den Einnahmezeitpunkten (Dosierungsintervalle) erhöhen.

Aufgrund möglicher Histamin-Freisetzung sollte Silomat DMP bei Mastozytose vermeiden werden.

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 beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)), 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 muss eine Behandlung mit Silomat DMP eingestellt werden.

Eine kombinierte Anwendung von Sekretolytika und Antitussiva kann die Therapie des produktiven Hustens verbessern, wobei tagsüber die Sekretolyse und nachts die Hustendämpfung empfohlen wird. Bei einem Husten mit erheblicher Schleimproduktion (z.B. Bronchiektasen oder Zystischer Fibrose) sowie bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen (Schlaganfall, Parkinson, Demenz), die einen erheblich eingeschränkten Hustenreflex zeigen, sollte jedoch nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und besonderer Vorsicht ein Antitussivum, wie Silomat DMP angewendet werden, da unter diesen Umständen eine Anhebung der Hustenreizschwelle mit Abnahme der Hustenfrequenz unerwünscht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthma bronchiale sein, daher ist Silomat DMP zur Dämpfung dieses Hustens – insbesondere bei Kindern – nicht indiziert.

Dextromethorphan hat ein Abhängigkeitspotenzial. Es können sich Toleranz sowie psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenab-

hängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Silomat DMP nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Über Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit von Dextromethorphan wurde berichtet. Vorsicht ist insbesondere geboten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit Arzneimittelmisbrauch oder Verwendung psychoaktiver Substanzen in der Vorgeschichte.

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Alkoholmissbrauch oder psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese.

Die empfohlene Dosierung und Anwendungsdauer sollten nicht überschritten werden.

Auf die Einnahme alkoholischer Getränke während der Einnahme von Dextromethorphan sollte verzichtet werden, da Dextromethorphan die zentraldämpfende Wirkung von Alkohol potenziert.

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).

Kinder

Bei Kindern können im Falle einer Überdosierung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, einschließlich neurologischer Störungen. Pflegepersonen sind anzuweisen, die empfohlene Dosis nicht zu überschreiten.

Das Arzneimittel enthält Maltitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Silomat DMP nicht einnehmen. 1 Lutschpastille enthält 0,85 g Maltitol. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Der Kalorienwert beträgt 2,3 kcal/g Maltitol. Maltitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Silomat DMP enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Lutschpastille, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dextromethorphan zeigt schwache serotonerge Eigenschaften. Dadurch erhöht Dextromethorphan möglicherweise das Risiko einer Serotonin-Toxizität (Serotonin-Syndrom), besonders wenn es zusammen mit anderen serotonergen Mitteln, wie MAO-Hemmern oder SSRIs eingenommen wird. Insbesondere eine Vorbehandlung mit oder zeitgleiche Einnahme von Mitteln, die den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen, wie Antidepressiva vom MAO-Typ, können zu einem Serotonin-Syndrom führen mit charakteristischen Symptomen wie neuromuskuläre Anomalien (z.B. Tremor, Rigor, Hyperreflexie, Cloni und Myocloni), auto-

me Instabilität (Schwitzen, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Mydriasis) und psychische Veränderungen wie Erregungszustände und Verwirrtheit (siehe Abschnitt 4.3 (MAO-Hemmer) und Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Einnahme anderer zentral-dämpfender Substanzen einschließlich Alkohol kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen.

Bei kombinierter Anwendung von Silomat DMP mit Sekretolytika kann bei Patienten mit vorliegenden Atemwegserkrankungen, die mit einer Hypersekretion von Schleim einhergehen, wie zystische Fibrose oder Bronchiektasie, aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein (gefährlicher) Sekretstau entstehen.

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 und Terbinafin. 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.

Diese Angaben können auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nicht-klinische Studien zur Reproduktionstoxizität lassen für Dextromethorphan kein Gefahrenpotenzial 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 unter ärztlicher Aufsicht und nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Stillzeit

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.

Fertilität

Nicht-klinische Studien zeigten keinen Effekt von Dextromethorphan auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch häufig zu leichter Müdigkeit oder Schwindelgefühl 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 Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschl. anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmus, Urtikaria, Pruritus, Exanthem und Erythem

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Halluzinationen, bei Missbrauch Entwicklung einer Abhängigkeit
Nicht bekannt: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl
Sehr selten: Somnolenz
Nicht bekannt: Vertigo, undeutliche Aussprache und Nystagmus, Dystonie insbesondere bei Kindern

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fatigue

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Fixes Arzneimittlexanthem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Erbrechen
Nicht bekannt: Obstipation

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Levomenthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung 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, Nyctagmus, 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.

Im Rahmen von kombinierten Überdosierungen von Dextromethorphan und anderen Arzneimitteln ist über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet worden (Kombinationsvergiftung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antitussiva, exkl. Kombinationen mit Expektoranzien
ATC-Code: R05 DA 09

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. Dextromethorphan zeigt schwache serotonerge Eigenschaften.

Die Wirkung tritt 15–30 Minuten nach oraler Einnahme ein, die Wirkdauer beträgt ca. 3–6 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Dextromethorphan wird nach peroraler Gabe schnell resorbiert und erreicht nach einer Einzeldosis von 60 mg binnen 2 Stunden eine Plasmapeak-Konzentration zwischen 5,2 und 5,8 ng/ml.

Verteilung:

Nach der Gabe von 50 mg Dextromethorphan wurde das *Steady-State*-Verteilungsvolumen mit $7,3 \text{ l} \pm 4,8 \text{ l}$ (Mittelwert \pm SD) berechnet.

Biotransformation:

Nach einer Einnahme über den Mund durchläuft Dextromethorphan einen schnellen und extensiven First-Pass-Effekt in der Leber. Eine genetisch bedingte O-Demethylierung (CYP2D6) 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 Dextrorphan (auch als 3-hydroxy-N-Methylmorphinan bezeichnet), 3-Hydroxymorphinan und 3-Methoxymorphinan werden als konjugierte Produkte im Urin ausgeschieden. Dextrorphan, 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.

Elimination:

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.

Weniger als 0,1 % ist im Faeces nachweisbar. Je nach Gabe einer Einzel- oder Mehrfachdosis beträgt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 3,2 und 4 Stunden.

Besondere Personengruppen:

Langsame CYP2D6 Metabolisierer (poor metabolizers, PM) vs. schnelle Metabolisierer (extensive metabolizers, EM)

C_{\max} , AUC- und $t_{1/2}$ -Werte von Dextromethorphan sind höher in langsamen als in schnellen Metabolisierern, das heißt 16-fach höhere C_{\max} , 150-fach höhere AUC und 8-fach höhere $t_{1/2}$ (19,1 vs. 2,4 Stunden). Die Halbwertszeit kann bei einigen langsamen Metabolisierern bis zu 45 Stunden betragen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

vgl. Angaben zu Überdosierung unter Punkt 4.9.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

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

c) Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

In-vitro-Tests zum mutagenen Potenzial mit Dextromethorphan verliefen negativ. *In-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen mit strukturanalogen Wirkstoffen ergaben ebenfalls keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein Tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

d) 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

Betadex, Arabisches Gummi, Natriumcycloamat, Saccharin-Natrium, Chinolingelb (E104), Zitronenaroma, Honigaroma, Levomenthol, Citronensäure, Maltitol, dünnflüssiges Paraffin, gebleichtes Wachs, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC-/Aluminiumfolie

Packung mit 10, 20 bzw. 40 Lutschpastillen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com
www.silomat.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

49062.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. November 2002/02. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt