Sp.zn. sukls6670/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dinarex 1,5 mg/ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje dextromethorphani hydrobromidum 1,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jeden ml sirupu obsahuje 325 mg sacharózy, 65 mg tekutého sorbitolu, 395 mg tekuté glukózy, 50,28 mg ethanolu, 0,6 mg natrium-benzoátu, 2,652 mg propylenglykolu a benzylalkohol jako součást aromat.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup

Lehce nažloutlý čirý sirup s broskvovou příchutí

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dinarex je indikován u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších k úlevě od neproduktivního kašle.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

10 ml sirupu (15 mg dextromethorfanu) 4krát denně

Maximální denní dávka: 40 ml sirupu (60 mg dextromethorfanu)

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 12 let a starší: stejné dávkování jako u dospělých

Děti ve věku do 12 let: Dinarex není určen pro děti ve věku do 12 let.

Starší pacienti (nad 65 let)

Stejné dávkování jako u dospělých

Pacienti s poruchou funkce jater/ledvin

Vzhledem k rozsáhlému jaternímu metabolizmu dextromethorfanu je třeba opatrnosti v případě středně těžké až těžké poruchy funkce jater (viz bod 5.2).

Nepřekračujte uvedené dávkování.

Způsob podání

Perorální podání

Léčba nesmí trvat déle než 2–3 týdny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- Pacienti, kteří užívají nebo během předchozích dvou týdnů užívali inhibitory MAO (viz bod 4.5)
- Pacienti s respirační nedostatečností nebo rizikem rozvoje respiračního selhání (viz bod 4.4)
- U pacientů užívajících selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud lékař neurčí jinak, nemá být tento přípravek podáván pacientům s chronickým nebo přetrvávajícím kašlem, jaký se vyskytuje u astmatu, nebo pacientům u kterých je kašel doprovázen nadměrnou sekrecí.

Byly hlášeny případy zneužití dextromethorfanu a závislosti. Zvláštní opatrnost se doporučuje zejména u dospívajících a mladých dospělých, jakož i u pacientů s užíváním drog nebo psychoaktivních látek v anamnéze.

Tento přípravek nemá být užíván s jinými léky proti kašli a nachlazení, které obsahují dextromethorfan.

Užívání dextromethorfanu s alkoholem nebo jinými látkami tlumícími CNS může zvyšovat účinky na CNS a způsobovat toxicitu u relativně malých dávek.

Specifické studie s dextromethorfanem u poruchy funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny. Vzhledem k rozsáhlému jaternímu metabolizmu dextromethorfanu je u poruchy funkce jater třeba opatrnosti.

Dextromethorfan se metabolizuje cestou jaterního cytochromu P450 2D6. Aktivita tohoto enzymu je geneticky podmíněná. Přibližně 10 % lidské populace jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6. U pomalých metabolizátorů a pacientů souběžně užívajících inhibitory CYP2D6 se může objevit výraznější a/nebo prodloužený účinek dextromethorfanu. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP2D6 je proto nutné postupovat opatrně (viz také bod 4.5).

<u>Serotoninový syndrom</u>

U dextrometorfanu při souběžném podávání serotonergních látek, jako jsou např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), léky, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)), a inhibitory CYP2D6, byly hlášeny serotonergní účinky, včetně rozvoje potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

Pokud existuje podezření na serotoninový syndrom, je třeba léčbu přípravkem Dinarex ukončit.

Tento přípravek má být užíván s opatrností u atopických dětí z důvodu uvolňování histaminu.

<u>Upozornění týkající se pomocných látek</u>

Dinarex obsahuje také sacharózu, tekutý sorbitol (E420), tekutou glukózu, ethanol, sodík, natrium-benzoát (E211), propylenglykol (E1520) a benzylalkohol.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,25 g sacharózy v jedné 10ml dávce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí tento přípravek nemají užívat. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,65 g sorbitolu v jedné 10ml dávce. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,95 g glukózy v jedné 10ml dávce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, např. galaktosemie nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 503 mg alkoholu (ethanol) v jedné 10ml dávce, což odpovídá 5,03 % v/v alkoholu. Množství alkoholu v jedné 10ml dávce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 10 ml piva nebo 4,2 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je bez sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 6 mg natrium-benzoátu v jedné 10ml dávce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 26,52 mg propylenglykolu (E1520) v jedné 10ml dávce.

Tento léčivý přípravek obsahuje zanedbatelné množství benzylalkoholu jako součást aromat v jedné 10ml dávce. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dextromethorfan nesmí být užíván u pacientů současně užívajících inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) nebo během 14 dnů po ukončení léčby IMAO z důvodu rizika serotoninového syndromu (např. hyperpyrexie, halucinace, celková excitace nebo koma).

Inhibitory CYP2D6

Dextromethorfan se metabolizuje CYP2D6 a vykazuje výrazný first-pass metabolismus. Souběžné užívání silných inhibitorů enzymu CYP2D6 může zvýšit koncentraci dextromethorfanu v těle na několikanásobek normálních hodnot. To zvyšuje u pacientů riziko toxických účinků dextromethorfanu (agitovanost, zmatenost, tremor, insomnie, průjem a respirační deprese) a vznik serotoninového syndromu. Mezi silné inhibitory enzymu CYP2D6 patří fluoxetin, paroxetin, chinidin a terbinafin. Při souběžném užívání s chinidinem se plazmatické koncentrace dextromethorfanu zvýšily až 20krát, což zvýšilo nežádoucí účinky přípravku na CNS. Amiodaron, flekainid a propafenon, sertralin, bupropion, methadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin a thioridazin mají také podobné účinky na metabolismus dextromethorfanu. Je-li nutné souběžné užívání inhibitorů CYP2D6 a dextromethorfanu, je potřeba pacienta monitorovat a v případě nutnosti snížit dávku dextromethorfanu.

Dextromethorfan může vykazovat aditivní tlumivé účinky na CNS při současném podávání s alkoholem, antihistaminiky, psychotropními látkami a dalšími léky tlumícími CNS.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Dextromethorfan nesmí být používán během těhotenství, pokud očekávaný přínos léčby pro matku nepřevýší možné riziko pro vyvíjející se plod.

Kojení

Není známo, zda jsou dextromethorfan nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka.

Dextromethorfan nesmí být podáván v období kojení, pokud očekávaný přínos léčby pro matku nepřevýší možné riziko pro vyvíjejícího se kojence.

Fertilita

Nebyly hlášeny účinky užívání dextromethorfanu na fertilitu. Pre-klinické zkušenosti jsou omezené (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek může ovlivnit kognitivní funkce a může mít vliv na schopnost pacienta bezpečně řídit.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zjištěné během klinických studií a postmarketingového sledování s dextromethorfanem jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů.

Frekvence nežádoucích účinků je uvedena podle následující konvence: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100, <1/10); méně časté (≥1/1000, <1/100); vzácné (≥1/10000, <1/1000); velmi vzácné (<1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle kategorie četnosti na základě 1) výskytu ve vhodně navržených klinických studiích nebo epidemiologických studiích, pokud jsou dostupné nebo 2) pokud výskyt nelze odhadnout, frekvence je uvedena jako „není známo“.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Není známo	Angioedém
	Není známo	Pruritus
	Není známo	Vyrážka
	Není známo	Urtikárie
Psychiatrické poruchy	Není známo	Insomnie
	Není známo	Stavy zmatenosti
Poruchy nervového systému	Není známo	Křeče
	Není známo	Závrať
	Není známo	Psychomotorická hyperaktivita
	Není známo	Somnolence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Abdominální bolest
	Není známo	Průjem
	Není známo	Gastrointestinální potíže
	Není známo	Nauzea
	Není známo	Zvracení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Předávkování dextrometorfanem může být spojeno s nauzeou, zvracením, dystonií, agitovaností, zmateností, somnolencí, stuporem, nystagmem, kardiotoxicitou (tachykardie, abnormální EKG včetně prodloužení intervalu QTc), ataxií, toxickou psychózou s vizuálními halucinacemi, nadměrnou dráždivostí.

V případě masivního předávkování lze pozorovat následující symptomy: kóma, respirační deprese, křeče.

Léčba

Asymptomatickým pacientům, kteří užili nadměrné dávky během předcházející hodiny, lze podávat aktivní uhlí.

U pacientů, kteří užili dextrometorfan a jsou v sedaci či kómatu, lze zvažovat naloxon v obvyklých dávkách pro léčbu předávkování opioidy. Lze použít benzodiazepiny u křečí a benzodiazepiny a externí chlazení u hypertermie ze serotoninového syndromu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitusika, kromě kombinací s expektorancii, opiové alkaloidy a deriváty, ATC kód: R05DA09

Dextromethorfan je pravotočivý isomer 3-methoxy-N-methylmorfinanu. Jedná se o syntetický derivát morfinu, který na rozdíl od jeho levotočivého izomeru, nemá významný analgetický účinek, tlumivý respirační účinek nebo tendenci ke vzniku tělesné závislosti při doporučených dávkách.

Dextromethorfan je neopioidní antitusikum. Působí na centrum kašle v prodloužené míše, kde zvyšuje práh pro kašlací reflex. Nástup antitusických účinků je realizován v průběhu 15 až 30 minut po perorálním podání a účinek trvá přibližně 3 až 6 hodin.

Hlavním metabolit dextromethorfanu, dextrorfan, se váže s vysokou afinitou na σ-receptory a vykazuje antitusický účinek bez klasických účinků opiátů, které se vyskytují u vazeb na μ- a δ-receptory. Dextrorfan také vykazuje vazebnou aktivitu na serotonergní receptory a bylo prokázáno, že zvyšuje aktivitu serotoninu inhibicí zpětného vychytávání serotoninu. Ve větších než terapeutických dávkách je dextrorfan také antagonistou N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dextromethorfan je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu s vrcholem plazmatické koncentrace dosaženým přibližně za 2 až 2,5 hodiny. Nízké plazmatické hladiny dextromethorfanu naznačují nízkou perorální biologickou dostupnost sekundárně k extenzivnímu first-pass efektu (presystémovému metabolismu) v játrech. Maximálního klinického účinku se dosahuje 5 až 6 hodin po požití dextromethorfanu.

Distribuce

Dextromethorfan je rozsáhle distribuován v lidském těle.

Dextromethorfan a jeho aktivní metabolit, dextrorfan, jsou aktivně vychytávány a koncentrovány v mozkové tkáni. Není známo, zda jsou dextromethorfan nebo dextrorfan vylučovány do mateřského mléka nebo zda prochází placentou.

Biotransformace

Po perorálním podání podstupuje dextromethorfan rychlý a rozsáhlý first-pass metabolismus v játrech. Hlavním určujícím faktorem farmakokinetiky dextromethorfanu u lidských dobrovolníků je geneticky řízená O-demetylace (CYD2D6).

Zdá se, že existují odlišné fenotypy tohoto oxidačního procesu, které mají u různých osob za následek vysoce proměnlivou farmakokinetiku. Nemetabolizovaný dextromethorfan a tři demetylované morfinanové metabolity dextrorfan (také známý jako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan byly identifikovány jako konjugáty v moči.

Hlavní metabolit je dextrorfan, který také působí jako antitusikum. U některých osob metabolismus postupuje pomaleji a v krvi a moči převládá nezměněný dextromethorfan.

Eliminace

Dextromethorfan je primárně vylučován ledvinami jako nezměněný výchozí lék a jeho aktivní metabolit, dextrorfan. Dextrorfan a 3-hydroxymorphinan jsou dále metabolizovány glukuronidací a jsou eliminovány ledvinami.

Eliminační poločas výchozí látky je v rozmezí 1,4 až 3,9 hodin; u dextrorfanu se pohybuje mezi 3,4 až 5,6 hodin. Poločas dextromethorfanu u pomalých metabolizátorů je extrémně prodloužený, až 45 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

Studie akutní perorální toxicity provedené s dextromethorfanem uvádějí následující hodnoty LD50 (mg/kg): myši 210 a potkani 116. Akutní subkutánní toxicita s dextromethorfanem uvádí hodnotu LD50 (mg/kg): myši 112.

Akutní toxicita po intravenózním podání s dextromethorfanem uvádí hodnotu LD50 (mg/kg): potkani 16,3.

Studie toxicity po opakovaných dávkách byly provedeny na potkanech po dobu 13 týdnů v dávkách až 100 mg/kg a 27 týdnů při 10 mg/kg, a 14 týdnů u psů perorální sondou v dávkách až 4 mg/kg pět dnů v týdnu. Jediný zaznamenaný účinek bylo snížení přírůstku tělesné hmotnosti u potkanů v 13týdenní studii při nejvyšší dávce.

Genetická toxikologie

Dextromethorfan-hydrobromid byl negativní v testu bakteriální reverzní mutace (Amesův test). 39 mg/kg dextromethorfanu se uvádí jako negativní u *in vivo* mikronukleolárního testu a kometového testu (comet assay) u myší. Dextromethorfan je uváděn jako negativní u *in vitro* testu chromozomální aberace, testováno do 200 µg/ml.

Karcinogenita

Nejsou známy údaje o karcinogenitě u zvířat u dextromethorfanu. Celková váha důkazů pro dextromethorfan a jeho strukturní analogy podporuje závěr, že tato třída fenantrenových látek, a zvláště dextromethorfan, nejsou *in vitro* ani *in vivo* genotoxické.

Teratogenita

Nebyl zjištěn žádný vztah mezi dextromethorfanem a malformacemi.

Fertilita

Páření, gestace, fertilita, velikost vrhu a laktace byly studovány na potkanech v dávkách až 50 mg/kg a nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát sodné soli sacharinu

Natrium-benzoát (E211)

Sacharóza

Tekutá glukóza usušená rozprášením

Nekrystalizující sorbitol (E420)

Glycerol (E422)

Bezvodý ethanol

Levomenthol

Bezvodá kyselina citronová

Karamelové aroma (obsahuje propylenglykol (E1520), benzylalkohol)

Broskvové aroma (obsahuje propylenglykol (E1520), dihydrát natrium-citrátu, benzylalkohol, limonen)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: 18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

150 ml nebo 200 ml lahvičky z hnědého skla III. třídy s jedním z těchto uzávěrů:

- Hliníkový uzávěr. Součástí balení je plastová odměrná lžička s dělením 2,5 ml a 5 ml.
- Plastový uzávěr garantující neporušenost obalu. Součástí balení je plastová odměrka s dělením 5 ml, 10 ml, 15 ml a 20 ml.
- Plastový dětský bezpečnostní uzávěr. Součástí balení je plastová odměrka s dělením 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 7,5 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 11 ml, 12 ml, 12,5 ml a 15 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medochemie Bohemia, spol. s r.o., Lehárova 1808/11, 143 00 Praha 4 – Modřany, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

36/459/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 7. 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 3. 2020