

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mucotussin, 10 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera 10 mg dekstrometorfanu bromowodorku jednowodnego, co odpowiada 7,35 mg dekstrometorfanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml syropu Mucotussin zawiera 4340 mg maltitolu ciekłego (E965), 310 mg glikolu propylenowego oraz 7,5 mg metylu parahydroksybenzoesu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Bezbarwny do jasnożółtego, klarowny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mucotussin jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i powyżej w objawowym leczeniu drażniącego kaszlu (nieproduktywnego, suchego kaszlu).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Po 15 ml syropu do 3 razy na dobę, co 6 do 8 godzin, w razie potrzeby.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 45 ml na dobę.

Sposób podawania

Należy używać miarki dołączonej do opakowania.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 2 do 3 tygodni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- U pacjentów z niewydolnością oddechową lub u których istnieje ryzyko rozwoju niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.4).

- U pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) oraz przez 14 dni po zakończeniu stosowania takich leków (patrz punkt 4.5).
- Syrop Mucotussin jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dekstrometorfan ma niewielki potencjał uzależniający. Podczas długotrwałego stosowania (tj. dłuższego niż zalecany okres leczenia) u pacjentów może rozwinąć się tolerancja na lek, a także fizyczne i psychiczne uzależnienie. Pacjenci z tendencją do nadużywania lub uzależnienia od leków powinni przyjmować produkt Mucotussin tylko przez krótki okres i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Odnotowano przypadki nadużywania dekstrometorfanu. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania tego produktu u młodzieży i młodych osób dorosłych, jak również u pacjentów, u których odnotowano w wywiadzie nadużywanie produktów leczniczych lub substancji psychoaktywnych.

Zgłaszano przypadki nadużywania dekstrometorfanu, głównie u młodzieży.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Mucotussin u pacjentów przyjmujących leki serotonergiczne (inne niż inhibitory MAO), w tym selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) (np. fluoksetyna, paroksetyna) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (patrz punkt 4.5).

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez cytochrom wątrobowy P450 2D6. Aktywność tego enzymu jest uwarunkowana genetycznie. U około 10% ogólnej populacji odnotowuje się słaby metabolizm CYP2D6. U pacjentów ze słabym metabolizmem tego enzymu oraz u pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory CYP2D6 mogą występować wzmożone i/lub długoterminowe skutki działania dekstrometorfanu. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz także punkt 4.5).

Należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami układu oddechowego, takimi jak astma, POChP, zapalenie płuc.

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania dekstrometorfanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Mucotussin w tej grupie pacjentów, szczególnie u osób z ciężkimi zaburzeniami.

Ze względu na ryzyko uwolnienia histaminy należy unikać stosowania produktu Mucotussin w przypadku mastocytozy.

Przewlekły kaszel może być wczesnym objawem astmy, dlatego Mucotussin nie jest wskazany do łagodzenia przewlekłego kaszlu, szczególnie u dzieci.

W przypadku produktywnego kaszlu ze znacznym wytwarzaniem śluzu (np. u pacjentów z chorobami, takimi jak rozstrzenie oskrzeli i mukowiscydoza) lub u pacjentów z chorobami neurologicznymi związanymi ze znacznie osłabionym odruchem kaszlu (np. udar, choroba Parkinsona i ośpienie) leczenie przeciwkaszlowe produktem Mucotussin należy stosować zachowując szczególną ostrożność i tylko po szczegółowej ocenie korzyści i ryzyka.

Produkt Mucotussin zawiera:

- 39,06 g maltitolu ciekłego w maksymalnej zalecanej dawce dobowej równoważnej 89 kcal/g. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni zażywać tego produktu. Produkt może mieć lekkie działanie przeczyszczające.
- 2,8 g glikolu propylenowego w maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

– metylu parahydroksybenzoesan, który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dekstrometorfan ma słabe właściwości serotonergiczne. Z tego względu może zwiększać ryzyko toksyczności serotoniny (zespół serotoninowy), zwłaszcza w przypadku jednoczesnego przyjmowania innych leków serotonergicznym, takich jak inhibitory MAO lub leki z grupy SSRI. Stosowanie leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) przed leczeniem lub równocześnie z leczeniem bromowodorkiem dekstrometorfanu może powodować rozwój zespołu serotoninowego, którego charakterystyczne objawy to: nadpobudliwość nerwowo-mięśniowa (np. drżenie, drgawki kloniczne, drgawki kloniczne mięśni, wzmożone odruchy i sztywność pozapiramidowa), nadpobudliwość autonomiczna (np. obfite pocenie się, gorączka, tachykardia, przyspieszony oddech, rozszerzenie źrenic) i zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, podniecenie, splątanie) (patrz punkt 4.3 (inhibitory MAO) i 4.4).

Jednoczesne podawanie innych substancji, w tym alkoholu, które działają hamująco na OUN, może spowodować wzajemne nasilenie działania.

Jeśli dekstrometorfan jest stosowany w skojarzeniu z lekami sekretolitycznymi u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą w obrębie klatki piersiowej, taką jak mukowiscydoza i rozstrzenie oskrzeli, u których występuje nadmierne wydzielanie śluzu, osłabiony odruch kaszlu może prowadzić do niebezpiecznego nagromadzenia się śluzu.

Inhibitory CYP2D6

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez enzym CYP2D6 i ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 może zwiększać stężenie dekstrometorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu dekstrometorfanu (pobudzenia, dezorientacji, drżenia, bezsenności, biegunki i depresji oddechowej) oraz rozwoju zespołu serotoninowego. Do silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 należą fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna i terbinafina. W przypadku jednoczesnego stosowania z chinidyną stężenie dekstrometorfanu w osoczu może wzrosnąć nawet 20-krotnie co zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego powiązanych ze stosowaniem tego produktu. Podobny wpływ na metabolizm dekstrometorfanu wywołują również amiodaron, flekainid i propafenon, sertralina, bupropion, metadon, cynakalcet, haloperydol, perfenazyna i tiorydazyna. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 i dekstrometorfanu pacjent musi być monitorowany. Konieczne może okazać się również zmniejszenie dawki dekstrometorfanu.

Te wyżej wymienione działania mogą wystąpić, jeśli niedawno podawano którykolwiek z tych leków, nawet gdy nie jest on już przyjmowany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki badań epidemiologicznych otrzymane z niewielkiej liczby zastosowań produktu nie wykazały zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych u dzieci, które zostały narażone na działanie dekstrometorfanu w okresie prenatalnym. Badania te jednak nie dokumentują odpowiednio czasu trwania leczenia dekstrometorfaniem.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały, że dekstrometorfan stwarza potencjalne zagrożenie dla człowieka (patrz punkt 5.3).

Dlatego dekstrometorfan należy stosować w czasie ciąży tylko po dokładnej analizie korzyści i ryzyka oraz jedynie w wyjątkowych przypadkach.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dekstrometorfan przenika do mleka kobiecego. Zaleca się, aby nie stosować tego produktu u matek karmiących piersią, ponieważ nie można wykluczyć wystąpienia depresji oddechowej u niemowląt.

Płodność

Nie odnotowano wpływu dekstrometorfanu na płodność. Doświadczenie przedkliniczne w tym zakresie jest ograniczone (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet podczas stosowania zgodnie z zaleceniami lek ten może powodować lekką senność oraz opóźnić czas reakcji, prowadząc do zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ryzyko zwiększa się, gdy lek jest stosowany jednocześnie z alkoholem lub innymi lekami, które mogą wpływać na czas reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania (liczba pacjentów, u których oczekuje się wystąpienia reakcji). Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka i rumień
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	omamy, zaobserwowano uzależnienie od leku u osób nadużywających dekstrometorfan
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy
	Bardzo rzadko	senność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	wymioty, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

		oraz nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	wysypka polekowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	zmęczenie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel. (22) 49 21 301, Faks (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania znane działania niepożądane, tj. nudności, wymioty i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zawroty głowy, zmęczenie, senność i omamy, mogą występować ze zwiększoną częstością lub ze zwiększonym nasileniem.

W zależności od stopnia przedawkowania niepokój ruchowy i pobudliwość mogą zmienić się w silne pobudzenie psychoruchowe.

Ponadto mogą wystąpić objawy, takie jak zaburzenia koncentracji i świadomości aż do śpiączki (w przypadku ciężkiego zatrucia), zmiany nastroju, takie jak dysforia i euforia, zaburzenia psychotyczne, takie jak dezorientacja i urojenia, a nawet stan splątania lub reakcje paranoidalne, zwiększone napięcie mięśniowe, ataksja, dyzartria, oczopląs i zaburzenia wzroku, a także depresja oddechowa, zmiany ciśnienia krwi i tachykardia.

Dekstrometorfan może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego; ryzyko to zwiększa się wskutek przedawkowania, zwłaszcza jeśli jednocześnie przyjęto inne leki serotoninergiczne.

Leczenie

W razie konieczności należy podjąć monitorowanie na oddziale intensywnej opieki medycznej wraz z leczeniem objawowym. Jako antagonistę można zastosować nalokson.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwkaszlowe i przeciw przeziębieniom.
Kod ATC: R05DA09

Bromowodorek dekstrometofanu jest 3-metoksypochodną leworfanolu. Działa przeciwkaszlowo, ale w dawkach terapeutycznych nie ma właściwości przeciwbólowych, hamujących czynność układu oddechowego lub właściwości psychomimetycznych.

Dekstrometorfan ma niewielki potencjał uzależniający. Dekstrometorfan ma słabe działanie serotoninergiczne.

Działanie produktu rozpoczyna się po 15 - 30 minutach od przyjęcia doustnego i utrzymuje się około 3 do 6 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dekstrometorfan wchłania się szybko, a stężenie maksymalne w osoczu wynoszące od 5,2 do 5,8 ng/ml po jednorazowym przyjęciu dawki 60 mg występuje w ciągu 2 godzin.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu 50 mg dekstrometorfanu wynosi $7,3 \pm 4,8$ l (średnia \pm SD).

Metabolizm

Dekstrometorfan po podaniu doustnym podlega w wątrobie szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYP2D6) jest głównym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę dekstrometorfanu u ochotników ludzkich.

Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany dekstrometorfan wraz z trzema jego demetylowanymi metabolitami morfinanowymi - dekstrorfanem (znanym również jako 3-hydroksy-N-metylomorfinan), 3-hydroksymorfinanem i 3-metoksymorfinanem – zidentyfikowano w moczu jako produkty sprzężone.

Dekstrorfan, który wykazuje również działanie przeciwkaszlowe, jest głównym metabolitem. U niektórych osób metabolizm przebiega wolniej, z w związku z tym we krwi i moczu przeważa niezmienniona postać dekstrometorfanu.

Eliminacja

Z moczem może wydalac się (do 48 godzin po podaniu doustnym) od 20% do 86% zastosowanej dawki. W moczu stwierdza się metabolity wolne lub sprzężone, a jedynie niewielka część substancji czynnej jest wydalana w postaci niezmiennionej. Mniej niż 0,1% wydalac się z kałem. Po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 3,2 do 4 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby ze słabo metabolizującym CYP2D6 i osoby z intensywnie metabolizującym CYP2D6

Wartości C_{max} , AUC i $t_{1/2}$ dla dekstrometorfanu są większe u pacjentów słabo metabolizujących niż u osób intensywnie metabolizujących, tj. 16-krotnie większe C_{max} , 150-krotnie większe AUC i 8-krotnie dłuższy $t_{1/2}$ (19,1 względem 2,4 h).

U niektórych osób słabo metabolizujących $t_{1/2}$ może być wydłużony nawet do 45 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Badania dotyczące toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przeprowadzone na psach i szczurach nie wykazały żadnych dowodów toksycznego wpływu specyficznego dla dekstrometorfanu.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Wynik bakteryjnego testu mutacji punktowych był ujemny. Wynik badania aberracji chromosomalnych był ujemny. Dane dotyczące genotoksyczności i rakotwórczości dostępne dla substancji o podobnej budowie chemicznej, w tym morfiny, kodeiny, nalbufiny, buprenorfiny, naloksonu, hydromorfonu, leworfanolu i oksykodonu, są w większości ujemne. Zbiorcze dane dotyczące dekstrometorfanu i jego strukturalnych analogów uzasadniają wniosek, że ta grupa

związków pochodnych fenantrenu, a zwłaszcza dekstrometorfan, nie ma działania genotoksycznego *in vitro* ani *in vivo*, oraz nie powoduje ryzyka działania rakotwórczego u pacjentów. Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu określenia działania rakotwórczego.

Toksyczność reprodukcyjna

Przeprowadzone na szczurach badania dotyczące embriotoksyczności, toksyczności okołoporodowej i porodowej oraz wpływu na płodność wykazały negatywny wynik w przypadku przyjmowania dawki do 50 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltitol ciekły (E 965)
Sacharyna sodowa (dwuwodna) (E 954)
Glikol propylenowy
Aromat waniliowy 33P080
Aromat brzoskwiniowy 653460
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III z zamknięciem z PP z wkładką LDPE z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i miarką z PP w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1 x butelka 100 ml i 1 miarka
1 x butelka 190 ml i 1 miarka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21692

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.