

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEXAPINI, (426 mg+65 mg+6,5 mg)/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera:

- dekstrometorfanu bromowodorek (*Dextromethorphan hydrobromidum*) - 6,5 mg,
- wyciąg płynny z *Pinus sylvestris* L., *turiones* (pędy sosny, suche) (DER 1:1,6), [rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 90% (V/V)] - 426 mg,
- nalewkę z *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare, fructus* (owoc kopru włoskiego odmiany gorzkiej) (DER 1:5), [rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 70% (V/V)] - 65 mg.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza 4 g w 5 ml syropu.

Produkt zawiera do 7% (m/v) etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt.6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Suchy kaszel w przebiegu stanów zapalnych górnych dróg oddechowych np. przeziębienia, grypy, zapalenia gardła.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- dzieci od 6 do 11 lat: 5 ml syropu (co odpowiada dawce jednorazowej 6,5 mg dekstrometorfanu bromowodorku) trzy razy na dobę. Nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej 60 mg dekstrometorfanu bromowodorku.
- młodzież w wieku od 12 lat oraz dorośli: 15 ml syropu (co odpowiada dawce jednorazowej 19,5 mg dekstrometorfanu bromowodorku) trzy razy na dobę, Maksymalna dawka dobowa nie może przekroczyć 120 mg dekstrometorfanu bromowodorku.

Dzieci

U dzieci w wieku od 4 do 6 lat zaleca się podawanie leku po konsultacji z lekarzem, maksymalna dawka dobowa nie może przekroczyć 30 mg dekstrometorfanu bromowodorku.

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Czas stosowania

Nie stosować dłużej niż 7 dni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na rośliny z rodziny baldaszkowatych (*Apiaceae dawniej Umbelliferae*) anyż, kminek, seler, kolendra i koper lub na anetol, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Kaszel z dużą ilością wydzieliny

Astma oskrzelowa

Ciężka niewydolność wątroby

Niewydolność oddechowa lub ryzyko jej wystąpienia

Nie stosować podczas jednoczesnego przyjmowania inhibitorów MAO i w okresie do 14 dni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory MAO wraz z dekstrometorfanem bromowodorku odnotowywano ciężkie działania niepożądane, a czasami występowały przypadki śmiertelne.

Pacjenci przyjmujący selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (patrz punkt 4.5)

Produktu leczniczego nie stosować jednocześnie z lekami mukolitycznymi

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na zawartość dekstrometorfanu bromowodorku produkt może uwalniać histaminę, dlatego powinien być stosowany ostrożnie u dzieci z chorobami atopowymi.

W przypadku przewlekłego lub utrzymującego się kaszlu przed zastosowaniem produktu leczniczego należy skontaktować się z lekarzem. Jeżeli objawy utrzymują się dłużej niż 7 dni, pacjent ma nawracający kaszel lub kaszel z towarzyszącą gorączką, wysypką lub uporczywe bóle głowy, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy przekraczać zalecanych dawek.

Odnotowano przypadki nadużywania dekstrometorfanu oraz uzależnienia od niego. 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.

Zespół serotoninowy

Podczas jednoczesnego podawania dekstrometorfanu i leków o działaniu serotonergicznym, takich jak leki selektywnie hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI), leki osłabiające metabolizm serotoniny [w tym inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)] oraz inhibitory CYP2D6, odnotowano działanie serotonergiczne, w tym wystąpienie mogącego zagrażać życiu zespołu serotoninowego.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy przerwać leczenie produktem Dexapini.

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania dekstrometorfanu bromowodorku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Ze względu na intensywny metabolizm wątrobowy dekstrometorfanu bromowodorku, należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dekstrometofan 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).

Ze względu na zawartość dekstrometorfanu bromowodorku jednoczesne stosowanie produktu z alkoholem lub innymi lekami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy może nasilać ich działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy i działać toksycznie we względnie niższych dawkach.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań odnośnie stosowania produktu u niemowląt i małych dzieci, dlatego nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 4 lat. U dzieci w wieku od 4 do 6 lat zaleca się podawanie leku po konsultacji z lekarzem, maksymalna dawka dobową nie może przekroczyć 30 mg dekstrometorfanu.

W przypadku przedawkowania u dzieci mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, w tym zaburzenia neurologiczne. Należy doradzić opiekunom, aby nie podawali dawki większej niż zalecana.

Produkt zawiera 4 g sacharozy w 5 ml syropu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt zawiera do 7% (m/v) etanolu (alkoholu), tzn. do 367 mg na dawkę (5 ml), co jest równoważne 9 ml piwa, 3,75 ml wina na dawkę (5 ml).

Produkt zawiera do 7% (m/v) etanolu (alkoholu), tzn. do 1100 mg na dawkę (15 ml), co jest równoważne 27 ml piwa, 11,3 ml wina na dawkę (15 ml).

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory MAO

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO oraz przez 14 dni od zaprzestania leczenia inhibitorami MAO ponieważ może wystąpić zespół serotoninowy (wysoka gorączka, nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca). Zgłaszano ciężkie działania niepożądane a czasami przypadki śmiertelne po zastosowaniu dekstrometorfanu u pacjentów otrzymujących inhibitory MAO (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwbakteryjne

Linezolid: obserwowano wystąpienie zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania z dekstrometorfanem.

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.

Ze względu na zawartość dekstrometofanu bromowodorku produkt może wykazywać spotęgowane działanie depresyjne na OUN podczas jednoczesnego stosowania z alkoholem, lekami przeciwhistaminowymi, psychotropowymi i innymi lekami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy.

W trakcie leczenia nie zaleca się spożywania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu nie należy stosować u kobiet w ciąży oraz u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia senności i zawrotów głowy należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy również uwzględnić etanol (alkohol) zawarty w produkcie, dawka jednorazowa 15 ml zawiera do 1100 mg etanolu, co odpowiada do 27 ml piwa, 11,3 ml wina.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według układów i narządów zgodnie z następującą konwencją zgodnie z MedDRA: 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)

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje alergiczne ze strony skóry i układu oddechowego.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: pobudzenie, splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: senność.

Częstość nieznana: zawroty głowy, drgawki.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: depresja oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: wymioty, nudności, biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: wysypka.

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.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na zawartość dekstrometorfanu bromowodorku produkt może wykazywać niską toksyczność, jednak objawy przedawkowania będą nasilone w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu i przyjęcia leków psychotropowych.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie dekstrometorfanu może się wiązać z nudnościami, wymiotami, dystonią, pobudzeniem, splątaniem, sennością, osłupieniem, oczopląsem, kardiotoxycznością (tachykardia, nieprawidłowe EKG z wydłużeniem odstępu QTc), ataksją, psychozą toksyczną z omamami wzrokowymi, wzmożoną pobudliwością.

W razie dużego przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: śpiączka, depresja oddechowa, drgawki.

Leczenie

- Pacjentom bez objawów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę dekstrometorfanu w ciągu poprzedniej godziny, można podać węgiel aktywny.
- U pacjentów, którzy przyjęli dekstrometorfan i wystąpiło u nich uspokojenie lub śpiączka, można rozważyć zastosowanie naloksonu, w dawkach zwykle stosowanych w leczeniu przedawkowania opioidów. Jeśli wystąpią drgawki, można zastosować benzodiazepiny, a w razie wystąpienia hipertermii wynikającej z zespołu serotoninowego - benzodiazepiny i zewnętrzne ochładzanie.

Nalokson w dawce 0,01 mg/kg masy ciała jest stosowany z powodzeniem w leczeniu przedawkowania dekstrometorfanem bromowodorku u dzieci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Produkt Dexapini zawiera jako główny składnik dekstrometorfanu bromowodorek [bromowodorek (+)-3-metoksy-N-metylmorfinanu]. Pomocnicze znaczenie posiadają pozostałe substancje czynne: wyciąg płynny z cetyny sosnowej (gałęzie sosnowe z igliwem) oraz nalewka z owocu kopru włoskiego.

Dekstrometorfan jest produktem o działaniu przeciwkaszlowym, niekompetycyjnym inhibitorem receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginian) w OUN. Jego skuteczność została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Stwierdzono m.in., że dekstrometorfanu bromowodorek w dawce 5-30 mg wykazuje efekt supresyjny na sztucznie wywołane objawy kaszlu (podanie w sprayu kwasu cytrynowego), trwający 3-8 godzin. W innych badaniach u 70-90% pacjentów wykazano efekt przeciwkaszlowy dekstrometorfanu bromowodorku zbliżony skutecznością do kodeiny. Kolejne badania potwierdziły jego skuteczność przeciwkaszlową w dawce 20 mg (88% pacjentów), trwającą 6-8 godzin w porównaniu do grupy kontrolnej oraz grupy otrzymującej kodeinę.

Z powodu jego szybkiego metabolizmu uważa się, że efekt przeciwkaszlowy wywiera nie tylko sam dekstrometorfanu bromowodorek lecz również jego główne metabolity: dekstrorfan oraz (+)-3-metoksymorfinan.

Wyciąg z cetyny sosnowej działając łagodnie sekretolitycznie pomaga w łagodzeniu kaszlu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie wykazano badań farmakokinetycznych dla produktu leczniczego, jednak na podstawie danych literaturowych można podać następujące dane dla dekstrometorfanu bromowodorku: po przyjęciu dawki jednorazowej dekstrometorfanu bromowodorku działanie występuje po 10-30 minutach. Działanie przeciwkaszlowe utrzymuje się 6-8 godzin. Dekstrometorfanu bromowodorek łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego (94-97%), jest częściowo metabolizowany w wątrobie. Reakcje biotransformacji obejmują: O-demetylację, N-demetylację i O-, N-demetylację. Wśród metabolitów nie stwierdzono obecności morfiny, kodeiny czy lewometorfanu. Okres półtrwania wynosi 5-8 godzin. Dekstrometorfanu bromowodorek jest wydalany z moczem w postaci metabolitów.

Metabolizm

Dekstrometorfan po podaniu doustnym podlega w wątrobie szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYD2D6) 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-metylmorfinan), 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, a w związku z tym we krwi i moczu przeważa niezmienną postać dekstrometorfanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bardzo duże dawki dekstrometorfanu bromowodorku (1,5 g na dobę) powodowały pobudzenie, łagodną ataksję i trudności w mówieniu, upośledzenie oddychania. Przyjęcie 100-krotnej zwykle stosowanej dawki dekstrometorfanu bromowodorku nie spowodowało zgonu. Dawki LD₅₀ dekstrometorfanu bromowodorku wynoszą: 165 mg/kg mc. (myszy, *p.o.*), 350 mg/kg mc. (szczury, *p.o.*), 336 mg/kg mc. (świnki morskie, *p.o.*). Badania toksyczności przewlekłej dekstrometorfanu bromowodorku (w dawkach 0,1; 1; 10; 100 mg/kg mc. szczura przez okres 13, 27 tygodni oraz 14 tygodni na psach) wykazały zaledwie spadek masy ciała zwierząt o 10-20% u zwierząt przyjmujących najwyższą dawkę przez okres 13 tygodni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Kwas fosforowy stężony
Wapnia mleczan pięciowodny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w opakowaniach szczelnie zamkniętych, w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła barwnego z zakrętką polietylenową oraz miarką w tekturowym pudełku.
1 butelka o pojemności 115 ml.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10316

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.03.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO