

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Resilar 3 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 3 mg dekstrometorfaanihydrobromidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sorbitoli (E420) 500 mg/ml oraalinessettä, fruktoosi 137 mg/ml oraalinessettä, sakkaroosi 1 mg/ml oraalinessettä, etanoli 50 mg/ml oraalinessettä, natrium 4,9–5,2 mg/ml oraalinessettä ja natriumbentsoaatti 1,5 mg/ml oraalinessettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos
Kirkas, ruskea liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ärsytysyöskän oireiden lievittäminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

	Annos	Maksimivuorokausiannos
Aikuiset	10 ml (30 mg dekstrometorfaania) 3–4 kertaa vuorokaudessa	40 ml (120 mg dekstrometorfaania)

Pediatriset potilaat

	Annos	Maksimivuorokausiannos
Lapset 2–5 v	2,5 ml (7,5 mg dekstrometorfaania) 3–4 kertaa vuorokaudessa	10 ml (30 mg dekstrometorfaania)
Lapset 6–11 v	5 ml (15 mg dekstrometorfaania) 3–4 kertaa vuorokaudessa	20 ml (60 mg dekstrometorfaania)
Lapset 12–14 v	7,5 ml (22,5 mg dekstrometorfaania) 3–4 kertaa vuorokaudessa	30 ml (90 mg dekstrometorfaania)

Alle 2-vuotiaat: vain lääkärin ohjeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Dekstrometorfaania tulee käyttää varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Yöskän pitkittyessä (yli 2 viikkoa) tulee ottaa yhteys lääkäriin.

4.3 Vasta-aiheet

- Dekstrometorfaania ei tule käyttää, jos potilas käyttää tai on kahden edellisen viikon aikana käyttänyt monoamiinioksidaasin (MAO) estäjiä (ks. myös kohta 4.5).
- Synnynnäinen fruktoosi-intoleranssi (valmisteen sisältämän sorbitolin ja fruktoosin vuoksi, ks. myös kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska deksametorfaanin eliminaatio tapahtuu pääasiassa maksametabolian kautta, tulee lääkettä käyttää varoen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Dekstrometorfaania tulee käyttää varoen, jos potilaalla on vaikea hengitysvajaus.

Dekstrometorfaani ei ole tarkoitettu kroonisen jatkuvan (mm. astmaattisen) yskän hoitoon eikä yskään, johon liittyy runsas liman erityys.

Dekstrometorfaanin väärinkäyttötapauksia ja riippuvuutta on raportoitu. Varovaisuutta suositellaan erityisesti hoidettaessa nuoria, nuoria aikuisia ja lääkkeitä tai psykoaktiivisia aineita aiemmin väärinkäyttäneitä potilaita.

Dekstrometorfaani metaboloituu maksan sytokromi P450 2D6-entsyymin vaikutuksesta. Tämän entsyymin aktiivisuus määräytyy geneettisesti. Noin 10 % väestöstä on hitaita metaboloijia CYP2D6:n suhteen. Hitailta metaboloijilla ja potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2D6:n estäjiä, deksametorfaanin teho saattaa voimistua ja/tai kestää pidempään. Tämän vuoksi on suositeltavaa noudattaa erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka ovat CYP2D6:n suhteen hitaita metaboloijia tai jotka käyttävät CYP2D6:n estäjiä (ks. myös kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Serotonergisia vaikutuksia, mukaan lukien mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinioireyhtymän kehittymistä, on ilmoitettu käytettäessä deksametorfaania samanaikaisesti serotonergisten aineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin metaboliaa heikentävien lääkkeiden (muun muassa monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien) ja CYP2D6:n estäjien kanssa. Serotoniinioireyhtymään saattaa liittyä psyykkisen tilan muutoksia, autonomista epävakautta, neuromuskulaarisia poikkeavuuksia ja/tai gastrointestinaalisia oireita. Jos serotoniinisyndroomaa epäillään, Resilar-hoito on lopetettava.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Resilar-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Resilar-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Lapsilla saattaa esiintyä yliannostuksen yhteydessä vakavia haittavaikutuksia, muun muassa neurologisia häiriöitä. Lääkkeen antajia on neuvottava olemaan ylittämättä suositeltua annosta.

Dekstrometorfaani voi joissakin tapauksissa lisätä histamiinin vapautumista, mikä tulee ottaa huomioon hoidettaessa atooppisia lapsia.

Apuaineet

Resilar sisältää sorbitolia 500 mg/ml (1 250–5 000 mg/annos) ja fruktoosia 137 mg/ml (343–1 370 mg/annos) (ks. myös kohta 4.8). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä (ks. myös kohta 4.3). Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Resilar sisältää sakkaroosia 1 mg/ml (2,5–10 mg/annos). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoiminta, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Resilar sisältää etanolia 50 mg/ml (125–500 mg/annos). Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Resilar sisältää natriumia 4,9–5,2 mg/ml (12,2–13,0 mg / 2,5 ml:n annos, 49–52 mg / 10 ml:n annos). 10 ml:n annos vastaa 3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Resilar sisältää natriumbentsoaattia 1,5 mg/ml.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät

Dekstrometorfaanin ja MAO:n estäjien, esim. selegiliinin (MAO-B:n estäjä), moklobemidin (MAO-A:n estäjä) tai linetsolidin (ei-selektiivinen MAO:n estäjä) samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään. Sen oireita ovat pahoinvointi, verenpaineen lasku, jalkojen vapina, lihasspasmit, ruumiinlämmön nousu ja pahimmillaan kooma tai sydämenpysähdys. Dekstrometorfaanin käyttö on kielletty MAO:n estäjähoidon aikana ja 14 päivän sisällä hoidon päättymisestä (ks. kohta 4.3).

CYP2D6:n estäjät

Dekstrometorfaani metaboloituu CYP2D6:n välityksellä ja sillä on merkittävä ensikierron metabolia. Voimakkaiden CYP2D6-entsyymien estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa elimistön dekstrometorfaanipitoisuuden useita kertoja tavanomaista korkeammaksi. Tämä lisää potilaan riskiä dekstrometorfaanin toksisille vaikutuksille (kiihtymys, sekavuus, vapina, unettomuus, ripuli ja hengityslama) ja serotoniinioireyhtymän kehittymiselle. Voimakkaita CYP2D6-entsyymien estäjiä ovat mm. fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini ja terbinafiini. Samanaikaisessa käytössä kinidiinin kanssa dekstrometorfaanin pitoisuudet plasmassa ovat nousseet jopa 20-kertaisiksi, mikä on lisännyt dekstrometorfaanin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Myös amiodaronilla, flekainidilla ja propafenonilla, sertraliinilla, bupropionilla, metadonilla, sinakaseetilla, haloperidolilla, perfenatsiinilla ja tioridatsiinilla on samankaltainen vaikutus dekstrometorfaanin metaboliaan. Jos CYP2D6:n estäjien ja dekstrometorfaanin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta tulee seurata ja dekstrometorfaanin annosta voidaan joutua pienentämään.

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset

Memantiinin ja dekstrometorfaanin yhteiskäyttöä tulisi välttää, koska yhdisteet vaikuttavat samaan reseptorijärjestelmään (NMDA) ja yhteiskäyttö voi täten aiheuttaa haittavaikutuksia (lähinnä keskushermostoon liittyviä).

Dekstrometorfaanin ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa molempien keskushermostovaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Vaikkei dekstrometorfaanin kulkeutumisesta istukan läpi tai erittymisestä maitoon ole tietoa, on hyvin epätodennäköistä, että äidin raskauden tai imetyksen aikaisella tilapäisellä lääkkeenkäytöllä olisi haitallisia vaikutuksia sikiöön tai imeväiseen (ks. myös kohta 4.8).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Normaaliannostuksella dekstrometorfaanin ei tiedetä heikentävän ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet	
Psyykkiset häiriöt	Kiihtymys, sekavuus		
Hermosto	Huimaus		
Sydän	Sydämen nopealyöntisyys		
Ruuansulatuselimistö	Ummetus, pahoinvointi		Ripuli*
Iho ja ihonalainen kudos	Punastuminen, ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys		

* Kyseinen haittavaikutus liittyy valmisteeseen apuaineena sisältämään sorbitoliin ja sen laksatiiviseen vaikutukseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Dekstrometorfaanin toksisuus on vähäinen. Lääkeaineen arvioitu letaali annos ihmiselle on n. 500 mg. Yliannostustapauksia ja tahattomia myrkytyksiä (yleensä lapsilla), harvinaisena myös kuolemantapauksia, on raportoitu esiintyneen dekstrometorfaanin käytön yhteydessä. Toksiset annokset ovat lapsen iästä riippuen (10 kk–10 v) vaihdelleet välillä 15–600 mg.

300 mg dekstrometorfaania on aiheuttanut huumeriippuvaiselle aikuiselle toksisen psykoosin, johon liittyi hyperaktiivisuutta sekä näkö- ja kuuloharhoja.

Dekstrometorfaanin yliannostukseen voi liittyä pahoinvointia, oksentelua, dystoniaa, kiihtymystä, sekavuutta, uneliaisuutta, stuporia, nystagmusta, kardiotoksisuutta (takykardia, epänormaali EKG pidentynyt QTc-aika mukaan lukien), ataksiaa, toksista psykoosia johon liittyy visuaalisia hallusinaatioita, ylikihottumista. Erittäin suuren yliannostuksen yhteydessä voidaan havaita seuraavia oireita: kooma, hengityksen lamaantuminen, kouristukset.

Hoito

- Oireettomille potilaille, jotka ovat ottaneet dekstrometorfaaniyliannoksen edeltävän tunnin aikana, voidaan antaa aktiivihäilyä.
- Potilaille, jotka ovat ottaneet dekstrometorfaania ja ovat sedatoituneita tai syvästi tajuttomia, voidaan harkita käytettäväksi naloksonia tavanomaisin opioidiyliannostuksen hoitoon käytettävien annoksin. Kouristuksiin voidaan käyttää bentsodiatsepiineja ja serotoniinioreyhtymästä johtuvaan hypertermiaan ulkoisia jäähdytystoimenpiteitä ja bentsodiatsepiineja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opiumalkaloidit ja niiden johdokset, ATC-koodi: R05DA09.

Dekstrometorfaani on levometorfaanin ei-opioidinen dekstroisomeeri. Lääkeaineen täsmällinen vaikutusmekanismi ei ole tiedossa. Dekstrometorfaanilla sekä sen päämetaboliitilla dekstrorfaanilla on sentraalinen yskää hillitsevä vaikutus, joka ei välity opiaattireseptoreiden kautta. Yskää hillitsevältä teholtaan dekstrometorfaani on kodeiiniluokkaa. Dekstrometorfaanilla tai sen aktiivisella metaboliitilla ei ole analgeettista vaikutusta. Sitoutumiskokeiden perusteella on arvioitu, että osa dekstrometorfaanin toksisista vaikutuksista voisi välittyä joko N-metyyli-D-aspartaattireseptoreiden (NMDA) tai sigmareseptoreiden kautta.

5.2 Farmakokineetiikka

Dekstrometorfaani imeytyy hyvin ja nopeasti ruuansulatuskanavasta. Dekstrometorfaanin vaikutus alkaa tavallisesti n. 15–30 minuuttia lääkkeenoton jälkeen. Suun kautta otetun dekstrometorfaanin vaikutusaika on n. 3–8 tuntia. Suun kautta otettu dekstrometorfaani käy läpi nopean ja laajan ensikierron metabolian maksassa, minkä vuoksi oraalinen hyötyosuus jää matalaksi. Perinnöllisesti määrääntyvä O-demetylaatio (CYD2D6) on pääasiallinen dekstrometorfaanin farmakokineetiikkaa määrittävä tekijä vapaaehtoisilla tutkittavilla. Tälle oksidaatioprosessille näyttää olevan toisistaan erottuvia fenotyypejä, mikä johtaa suureen vaihteluun yksilöiden välisessä farmakokineetiikassa. Metaboloitumaton dekstrometorfaani yhdessä kolmen demetyloituneen morfinaanimetaboliitin (dekstrorfaani [tunnetaan myös 3-hydroksi-N-metyylimorfinaanina], 3-hydroksimorfinaani ja 3-metoksimorfinaani) kanssa on tunnistettu konjugaatteina virtsasta.

Dekstrorfaani, jolla on myös yskää hillitsevä vaikutus, on pääasiallinen metaboliitti. Joillakin yksilöillä metabolia etenee hitaammin ja verestä ja virtsasta löytyy hallitsevana muuttumatonta

dekstrometorfaania. Dekstrometorfaanin kulkeutumisesta istukan läpi tai erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dekstrometorfaanilla ei tiedetä olevan mutageenisia ominaisuuksia. Akuuteissa tai kroonisissa toksisuuskokeissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä löydöksiä. Suurillakaan annoksilla dekstrometorfaania ei ole ollut vaikutusta koe-eläinten peri- tai postnataaliseen kuolleisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumbentsoaatti (E211)
Fruktoosi 70 %
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön) (E420)
Etanoli 96 %
Glyseroli 85 %
Natriumsitraatti
Anis-luumuesanssi
Poltettu sokeri
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ruskea lasipullo, tyyppi III; alumiinikierrekorkki; 150 ml ja 200 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9436

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. helmikuuta 1987
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 22. lokakuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2019