

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 dekstrometorfaanin eliminaatio tapahtuu pääasiassa maksametabolian kautta, tulee lääkeainetta 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 potilailta, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2D6:n estäjiä, dekstrometorfaanin 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 dekstrometorfaania samanaikaisesti serotonergisten aineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin metaboliaa heikentävien lääkkeiden (muun muassa monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien) ja CYP2D6:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5). 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 lyhykestoinen. 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).

Muut serotonergiset lääkevalmisteet

Dekstrometorfaania on käytettävä varoen, jos sen kanssa käytetään samaan aikaan muita serotonergisiä lääkevalmisteita, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI), trisyklisiä masennuslääkkeitä tai muita opioideja (esim. buprenorfiini); näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

CYP2D6:n estäjät

Dekstrometorfaani metaboloituu CYP2D6:n välityksellä ja sillä on merkittävä ensikierron metabolia. Voimakkaiden CYP2D6-entsyymien estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa elimistön deksametorfaanipitoisuuden useita kertoja tavanomaista korkeammaksi. Tämä lisää potilaan riskiä deksametorfaanin toksisille vaikutuksille (kihtymys, sekavuus, vapina, unettomuus, ripuli ja hengityslama) ja serotoniinioireyhtymän kehittymiselle. Voimakkaita CYP2D6-entsyymien estäjiä ovat mm. fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini ja terbinafiini. Samanaikaisessa käytössä kinidiinin kanssa deksametorfaanin pitoisuudet plasmassa ovat nousseet jopa 20-kertaisiksi, mikä on lisännyt deksametorfaanin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Myös amiodaronilla, flekainidilla ja propafenonilla, sertraliinilla, bupropionilla, metadonilla, sinakalseetilla, haloperidolilla, perfenatsiinilla ja tioridatsiinilla on samankaltainen vaikutus deksametorfaanin metaboliaan. Jos CYP2D6:n estäjien ja deksametorfaanin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta tulee seurata ja deksametorfaanin 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 deksstrometorfaanin yhteiskäyttöä tulisi välttää, koska yhdisteet vaikuttavat samaan reseptorijärjestelmään (NMDA) ja yhteiskäyttö voi täten aiheuttaa hättävää vaikutuksia (lähinnä keskushermostoon liittyviä).

Deksstrometorfaanin ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa molempien keskushermostovaikutuksia.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Vaikkei deksstrometorfaanin 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 koneidenkäyttökykyyn

Normaaliannostuksella deksstrometorfaanin 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 kudokset	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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

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 annosten. Kouristuksiin voidaan käyttää bentsodiatsepiineja ja serotoniinireseptoriryhmästä johtuvaan hypertermiaan ulkoisia jäähdytystoimenpiteitä ja bentsodiatsepiineja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet, 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 kodeiiniin luokkaa. 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 Farmakokinetiikka

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 määräytyvä O-demetylaatio (CYD2D6) on pääasiallinen dekstrometorfaanin farmakokinetiikkaa määrittävä tekijä vapaaehtoisilla tutkittavilla. Tälle oksidaatioprosessille näyttää olevan toisistaan erottuvia fenotyyppisiä, mikä johtaa suureen vaihteluun yksilöiden välisessä farmakokinetiikassa. 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 pakkaus koot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

25.8.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Resilar 3 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter innehåller 3 mg dextrometorfanhydrobromid.

Hjälpämnen med känd effekt: sorbitol (E420) 500 mg/ml oral vätska, fruktos 137 mg/ml oral vätska, sackaros 1 mg/ml oral vätska, etanol 50 mg/ml oral vätska, natrium 4,9–5,2 mg/ml oral vätska och natriumbensoat 1,5 mg/ml oral vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, brun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomlindring vid rehosta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

	Dos	Maximal dygnsdos
Vuxna	10 ml (30 mg dextrometorfan) 3–4 gånger per dygn	40 ml (120 mg dextrometorfan)

Pediatrisk population

	Dos	Maximal dygnsdos
Barn 2–5 år	2,5 ml (7,5 mg dextrometorfan) 3–4 gånger per dygn	10 ml (30 mg dextrometorfan)
Barn 6–11 år	5 ml (15 mg dextrometorfan) 3–4 gånger per dygn	20 ml (60 mg dextrometorfan)
Barn 12–14 år	7,5 ml (22,5 mg dextrometorfan) 3–4 gånger per dygn	30 ml (90 mg dextrometorfan)

Barn under 2 år: endast enligt läkarordination.

Leversvikt

Dextrometorfan ska användas med försiktighet hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.4).

Vid ihållande hosta (över 2 veckor) ska läkare kontaktas.

4.3 Kontraindikationer

- Dextrometorfan ska inte användas om patienten använder eller har använt monoaminoxidashämmare (MAO) under de senaste två veckorna (se även avsnitt 4.5)
- Medfödd fruktosintolerans (på grund av sorbitol och fruktos som preparatet innehåller, se även avsnitt 4.4)
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom elimineringen av dextrometorfan i huvudsak sker via levermetabolism, ska läkemedlet användas med försiktighet hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.2).

Dextrometorfan ska användas med försiktighet om patienten har svår andningssvikt.

Dextrometorfan är inte indicerat för behandling av kronisk kontinuerlig (bl.a. astmatisk) hosta eller hosta som är förknippad med riklig slemsekretion.

Fall av missbruk och beroende har rapporterats i samband med dextrometorfan. Försiktighet rekommenderas speciellt vid behandling av unga, unga vuxna och hos patienter med tidigare missbruk av läkemedel eller psykoaktiva substanser.

Dextrometorfan metaboliseras via leverenzymet cytokrom P450 2D6. Enzymets aktivitet bestäms genetiskt. Cirka 10 % av befolkningen är långsamma metaboliserare avseende CYP2D6. Hos långsamma metaboliserare och patienter som samtidigt använder CYP2D6-hämmare kan effekten av dextrometorfan förstärkas och/eller förlängas. Därför är det rekommenderat att iaktta särskild försiktighet vid behandling av patienter som är långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 eller som använder CYP2D6-hämmare (se även avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Serotonerga effekter, inklusive utveckling av potentiellt livshotande serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig användning av dextrometorfan med serotonerga medel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), läkemedel som försvagar metabolismen av serotonin (bland annat monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), och CYP2D6-hämmare (se avsnitt 4.5). Serotonerga syndromet kan inkludera förändringar i det psykiska tillståndet, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom. Om serotonergt syndrom misstänks ska Resilar-behandlingen avbrytas.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel

Samtidig användning av Resilar och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska sedativa läkemedel förskrivas samtidigt endast till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Resilar samtidigt med sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienten ska följas noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det är starkt rekommenderat att informera patienten och patientens närstående om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Hos barn kan det i samband med en överdosering uppkomma allvarliga biverkningar såsom neurologiska störningar. De som administrerar läkemedlet ska rådgivas att inte överskrida den rekommenderade dosen.

Dextrometorfan kan i vissa fall öka frisättningen av histamin, vilket ska beaktas vid behandling av atopiska barn.

Hjälpämnen

Resilar innehåller sorbitol 500 mg/ml (1 250–5 000 mg/dos) och fruktos 137 mg/ml (343–1 370 mg/dos) (se även avsnitt 4.8). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel (se även avsnitt 4.3). Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Resilar innehåller sackaros 1 mg/ml (2,5–10 mg/dos). Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Resilar innehåller etanol 50 mg/ml (125–500 mg/dos). Skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska uppmärksammas hos gravida kvinnor, barn och högriskgrupper, såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Resilar innehåller natrium 4,9–5,2 mg/ml (12,2–13,0 mg/2,5 ml:s dos, 49–52 mg/10 ml:s dos). En dos på 10 ml motsvarar 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Resilar innehåller natriumbensoat 1,5 mg/ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Samtidig användning av dextrometorfan och MAO-hämmare t.ex. selegilin (MAO-B-hämmare), moklobemid (MAO-A-hämmare) eller linezolid (icke-selektiv MAO-hämmare) kan leda till serotonergt syndrom. Symtom vid serotonergt syndrom är illamående, blodtryckssänkning, tremor i fötterna, muskelkramper, förhöjd kroppstemperatur och som värst koma eller hjärtstillestånd. Användning av dextrometorfan är förbjudet under en behandling med MAO-hämmare och inom 14 dagar efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.3).

Andra serotonerga läkemedel

Dextrometorfan ska användas med försiktighet om det används samtidigt med andra serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel eller andra opioider (t.ex. buprenorfin). Samtidig användning av dessa läkemedel ökar risken för serotonergt syndrom (som kan vara ett livshotande tillstånd) (se avsnitt 4.4).

CYP2D6-hämmare

Dextrometorfan metaboliseras via CYP2D6 och har en betydande förstapassagemetabolism. Samtidig användning av potenta CYP2D6-hämmare kan höja koncentrationen av dextrometorfan i kroppen flerfaldigt jämfört med normalt. Detta ökar risken för patienten att utsättas för toxiska effekter av dextrometorfan (agitation, konfusion, tremor, sömnlöshet, diarré och andningsdepression) och utveckling av serotonergt syndrom. Potenta CYP2D6-hämmare är bl.a. fluoxetin, paroxetin, kinidin och terbinafin. Vid samtidig användning av kinidin med dextrometorfan har koncentrationerna i plasma stigit upp till 20-faldigt, vilket har ökat biverkningar av dextrometorfan som påverkar det centrala nervsystemet. Även amiodaron, flekainid, propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinacalcet, haloperidol, perfenazin och tioridazin har en likartad effekt på metabolismen av dextrometorfan. Om samtidig användning av CYP2D6-hämmare och dextrometorfan är nödvändig ska patienten följas och dextrometorfandosen kan behöva sänkas.

Sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Andra interaktioner

Samtidig användning av memantin och dextrometorfan bör undvikas, eftersom substanserna påverkar samma receptorsystem (NMDA) och samtidig användning kan därmed orsaka biverkningar (främst kopplade till det centrala nervsystemet).

Samtidig användning av dextrometorfan och alkohol kan förstärka båda substansernas effekter på det centrala nervsystemet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Även om information saknas ifall dextrometorfan passerar placentan eller utsöndras i bröstmjolk, är det mycket osannolikt att en tillfällig läkemedelsanvändning av modern, under graviditet eller amning, skulle ha skadliga effekter på fostret eller spädbarnet (se även avsnitt 4.8).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid normala doser är det inte känt att dextrometorfan skulle försvaga förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen för biverkningarna har definierats enligt följande:

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner	
Psykiska störningar	Agitation, konfusion		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel		
Hjärtat	Takykardi		
Magtarmkanalen	Förstoppning, illamående		Diarré*
Hud och subkutan vävnad	Rodnad, utslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet		

* Denna biverkning hör ihop med hjälpämnet sorbitol, som ingår i preparatet, och dess laxerande effekt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och fynd

Toxiciteten hos dextrometorfan är låg. Läkemedelssubstansens uppskattade letala dos hos människan är ca 500 mg. Vid fall av överdoseringar och oavsiktliga förgiftningar (vanligen hos barn) har även i sällsynta fall dödsfall rapporterats vid användning av dextrometorfan. Toxiska doser för barn har beroende på åldern (10 månader–10 år) varierat mellan 15–600 mg.

300 mg dextrometorfan har hos drogberoende vuxna orsakat toxisk psykos och medföljande hyperaktivitet samt syn- och hörselhallucinationer.

En överdosering med dextrometorfan kan förknippas med illamående, kräkningar, dystoni, agitation, konfusion, somnolens, stupor, nystagmus, kardiotoxicitet (takykardi, avvikande EKG inklusive förlängd QTc-tid), ataxi, toxisk psykos med visuella hallucinationer, hyperexcitation. I samband med en mycket hög överdosering kan följande symtom iakttas: koma, andningsdepression, konvulsioner.

Behandling

- Till symptomfria patienter som tagit en överdos av dextrometorfan under den senaste timmen kan medicinskt kol administreras.
- Till patienter som tagit dextrometorfan och är sederade eller djupt medvetslösa kan naloxon, i vanliga doser för behandling av opioidöverdos, övervägas. Bensodiazepiner kan användas vid konvulsioner och vid hypertermi orsakad av serotonerg syndrom kan yttre kylningsåtgärder och bensodiazepiner användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot hosta och förkylning, Opiumalkaloider och derivat, ATC-kod: R05DA09.

Dextrometorfan är en icke-opioid dextroisomer av levometorfan. Läkemedelssubstansens exakta verkningsmekanism är inte känd. Dextrometorfan och dess huvudmetabolit dextrorfan har en central hostdämpande effekt som inte förmedlas via opiatreceptorerna. Den hostdämpande effekten hos dextrometorfan är i klass med kodein. Dextrometorfan eller dess aktiva metabolit har inte en analgetisk effekt. Enligt bindningsstudier har det uppskattats att en del av de toxiska effekterna hos dextrometorfan kunde förmedlas via antingen N-metyl-D-aspartatreceptorer (NMDA) eller sigmareceptorer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dextrometorfan absorberas väl och snabbt från matsmältningskanalen. Effekten av dextrometorfan börjar vanligtvis ca 15–30 minuter efter läkemedelsintag. Verkningstiden hos oralt intagen dextrometorfan är ca 3–8 timmar. Oralt intagen dextrometorfan genomgår snabb och omfattande förstapassagemetabolism i levern, vilket leder till att den orala biotillgängligheten blir låg. Hos frivilliga undersökta var O-demetylering (CYP2D6), som beror på arvsmassan, den huvudsakliga faktorn som påverkar farmakokinetiken hos dextrometorfan. Det verkar finnas olika distinkta fenotyper för denna oxideringsprocess vilket leder till stor variation i farmakokinetiken hos olika individer. Icke-metaboliserad dextrometorfan tillsammans med tre demetylerade morfinanmetaboliter

(dextrorfan [även känt som 3-hydroxi-N-metylmorfinan], 3-hydroximorfinan och 3-metoximorfinan) har identifierats som konjugat i urinen.

Dextrorfan, som också har en hostdämpande effekt, är den huvudsakliga metaboliten. Hos vissa individer är metabolismen långsammare och oförändrat dextrometorfan dominerar i blodet och urinen. Information saknas om dextrometorfan passerar placentan eller utsöndras i bröstmjölks.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dextrometorfan har inga kända mutagena egenskaper. Vid akuta eller kroniska toxicitetsstudier har inga kliniskt betydande fynd noterats. Även vid höga doser har dextrometorfan inte haft en påverkan på försöksdjurens peri- eller postnatale dödlighet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat (E211)
Fruktos 70 %
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)
Etanol 96 %
Glycerol 85 %
Natriumcitrat
Anis-plommon-essens
Sockerkulör
Saltsyra
Natriumhydroxid
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska, typ III; aluminiumskruvkork; 150 ml och 200 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1

FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9436

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 februari 1987

Datum för den senaste förnyelsen: 22 oktober 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.8.2021