

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rometor ratiopharm 2 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dekstrometorfaanihydrobromidi 2 mg/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

nestemäinen maltitoli 750 mg/ml, propyleeniglykoli 25,9 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, mansikanmakuinen ja –tuoksuinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yskänärstytsoireiden lievittäminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset:		15 ml tarvittaessa 3-4 kertaa vuorokaudessa.
Pediatriset potilaat:	6-12-vuotiaat:	7,5 ml tarvittaessa 3-4 kertaa vuorokaudessa
	2-6-vuotiaat:	3,75 ml tarvittaessa 3-4 kertaa vuorokaudessa
	alle 2-vuotiaat:	vain lääkärin ohjeen mukaan

Mikäli oireet eivät helpotu 1-2 viikossa, yskä jatkuu yli kaksi viikkoa tai palaa toistuvasti, on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin hoitoon on hakeuduttava myös, jos esiintyy hengitysvaikeuksia tai hengitykseen liittyviä rintakipuja tai, jos yskään liittyy muita oireita kuten esim. happamia röyhtäisyjä ja närästystä, painon alenemista, verisiä tai märkäisiä ysköksiä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys dekstrometorfaanille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dekstrometorfaania ei tule käyttää, jos potilas käyttää tai on kahden edellisen viikon aikana käyttänyt monoamiinioksidaasin (MAO) estäjiä (ks. myös kohta 4.5).

Keuhkoastma tai vaikea hengitysvajaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Koska dekstrometorfaani eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta, tulee lääkeainetta käyttää varoen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Lääke on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon. Yskän hoidon tulee kohdistua ensisijaisesti sitä aiheuttaviin tekijöihin ja yskän taustalla oleva sairaus tulee hoitaa asianmukaisesti. Yskänrefleksin hillitseminen ei ole tarkoituksenmukaista astmaattisessa yskässä eikä silloin, kun yskään liittyy erittäin voimakas liman erityys.

Dekstrometorfaanin väärinkäyttötapauksia ja riippuvuutta on raportoitu. Varovaisuutta suositellaan erityisesti hoidettaessa nuoria, nuoria aikuisia ja lääkkeitä tai psykoaktiivisia aineita aiemmin väärinkäyttäneitä potilaita. Väärinkäyttö voi aiheuttaa yliannostuksen oireita (ks. kohta 4.9).

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

Rometor ratiopharmin 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 Rometor ratiopharmia 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 heidän läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Dekstrometorfaani metaboloituu maksan sytokromi P450 2D6 -entsyymin vaikutuksesta. Tämän entsyymin aktiivisuus määräytyy geneettisesti. Noin 10 % väestöstä on hitaita metaboloijia CYP2D6:n suhteen. Hitailla metaboloijilla ja potilailla, 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.

Serotoniinioireyhtymään saattaa liittyä psyykkisen tilan muutoksia, autonomista epävakautta, neuromuskulaarisia poikkeavuuksia ja/tai gastrointestinaalisia oireita.

Jos serotoniinisyndroomaa epäillään, dekstrometorfaanihoito on lopetettava.

Pediatriset potilaat

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

Apuaineisiin liittyvät tiedot

Valmiste sisältää maltitolia 750 mg/ml. Annosteluohjeen mukainen kerta-annos (3,75–15 ml) sisältää noin 2,8–11,25 g maltitolia. Maltitoli voi aiheuttaa herkille potilaille vatsavaivoja ja ripulia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 388,5 mg propyleeniglykolia per aikuisen annos, joka vastaa 25,9 mg/ml. Propyleeniglykolimäärä per 6–12-vuotiaan annos on 194,2 mg ja propyleeniglykolin määrä per 2–6-vuotiaan annos on 97,1 mg. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per aikuisten enimmäisvuorokausiannos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät

Dekstrometorfaanin ja MAO:n estäjien kuten selegiliinin (MAO-B:n estäjä) tai moklobemidin (MAO-A:n estäjä) samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, johon liittyy pahoinvointia, verenpaineen laskua, jalkojen vapinaa, lihasspasmeja, ruumiinlämmön nousua ja pahimmillaan kooma tai sydänpysähdys. Dekstrometorfaanin käyttö on kielletty MAO:n estäjähoidon aikana ja 14 päivän sisällä hoidon päättymisestä.

CYP2D6:n estäjät

Dekstrometorfaani metaboloituu CYP2D6:n välityksellä ja sillä on merkittävä ensikierron metabolia. Voimakkaiden CYP2D6-entsyymien estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa elimistön dekstretorfaanipitoisuuden useita kertoja tavanomaista korkeammaksi. Tämä lisää potilaan riskiä dekstretorfaanin 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 dekstretorfaanin pitoisuudet plasmassa ovat nousseet jopa 20-kertaisiksi, mikä on lisännyt dekstretorfaanin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Myös amiodaronilla, flekainidilla ja propafenonilla, sertraliinilla, bupropionilla, metadonilla, sinakalseetilla, haloperidolilla, perfenatsiinilla ja tioridatsiinilla on samankaltainen vaikutus dekstretorfaanin metaboliaan. Jos CYP2D6:n estäjien ja dekstretorfaanin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta tulee seurata ja dekstretorfaanin 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

Sibutramiini estää serotoniinin takaisinottoa hermopäätteisiin. Yhteiskäyttöä dekstretorfaanin kanssa tulisi välttää, koska samanaikaiseen käyttöön liittyy serotoniinioireyhtymän kehittymisen riski.

Dekstrometorfaanin ja muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden tai alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa molempien keskushermostovaikutuksia.

Dekstrometorfaanin ja mukolyyttien samanaikainen käyttö saattaa vaimennetun yskänrefleksin vuoksi johtaa vaaralliseen eritteiden kertymiseen.

4.6 Hedelmällisyys, 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Normaaliannostuksella dekstrometorfaanin ei tiedetä heikentävän ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hermosto

yleinen	uupumus
harvinainen	heitehuimaus
hyvin harvinaiset	uneliaisuus, hallusinaatiot, väärinkäytön aiheuttama riippuvuus
yleisyys tuntematon	sekavuus.

Sydän

yleisyys tuntematon	sydämen nopealyöntisyys.
---------------------	--------------------------

Verisuonisto

yleisyys tuntematon	punastuminen.
---------------------	---------------

Ruoansulatuselimistö

yleinen	oksentelu
harvinaiset	vatsavaivat, pahoinvointi
yleisyys tuntematon	ummetus.

Iho ja ihonalainen kudos

hyvin harvinaiset	ihoreaktiot kuten lääkkeen aiheuttama ns. toistopunoittuma.
-------------------	---

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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 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, ylikiihottumista.

Erittäin suuren yliannostuksen yhteydessä voidaan havaita seuraavia oireita: kooma, hengityksen lamaantuminen, kouristukset.

Hoito

- Oireettomille potilaille, jotka ovat ottaneet dekstrometorfaaniyliannoksen edeltävän tunnin aikana, voidaan antaa aktiivihäiltä.
- 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 serotoniini-oireyhtymästä johtuvaan hypertermiaan ulkoisia jäähdytystoimenpiteitä ja bentsodiatsepiineja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet, yskänärsytystä estävät valmisteet.
ATC-koodi: R05DA09

Dekstrometorfaani on synteettisesti valmistetun euforisoivan analgeetin levorfanolin dekstroisomeeri. Dekstrometorfaanilla sekä sen O-demetylaation seurauksena syntyvällä päämetaboliitilla, dekstrorfaanilla, on sentraalinen yskää hillitsevä vaikutus, joka ei välity opiaattireseptoreiden kautta. Se hillitsee yskän ärsytystä vähentämällä ydinjatkoksen ns. yskänkeskuksen herkkyyttä afferenttien hermojen tuomalle ärsytykselle. Lääkeaineen täsmällinen vaikutusmekanismi ei kuitenkaan ole tiedossa. Sitoutumiskokeiden perusteella on arvioitu, että osa dekstrometorfaanin toksisista vaikutuksista voisi välittyä joko N-metyyli-D-aspartaattireseptoreiden (NMDA) tai sigma-reseptoreiden kautta.

Yskää hillitsevältä teholtaan dekstrometorfaani on kodeiiniin luokkaa. Dekstrometorfaanilla tai sen aktiivisella metaboliitilla ei ole analgeettista tai addiktoivaa vaikutusta eikä se suositusannoksilla lamaa värekarvatoimintaa tai kuivata limakalvoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Dekstrometorfaani imeytyy hyvin ja nopeasti ruoansulatuskanavasta (t_{max} n. 2 tuntia). Dekstrometorfaanin vaikutus alkaa tavallisesti n. 15-30 minuuttia lääkkeenoton jälkeen ja on maksimissaan 5-6 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. 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 fenotyyppejä, mikä johtaa suureen vaihteluun yksilöiden välisessä farmakokinetiikassa. Metaboloitumaton dekstrometorfaani yhdessä kolmen demetyloituneen morfiinimetaboliitin (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

Rotilla suoritetussa akuutissa toksisuuskokeessa on dekstrometorfaanin LD₅₀-arvoksi saatu 94 mg/kg. Eläimillä suoritetuissa akuuteissa toksisuuskokeissa pääasiallisia myrkytysoireita ovat olleet kouristukset, pronaatio, pakotettu hengitys, yleistynyt punoitus ja karvojen pystyyn nouseminen.

Dekstrometorfaani annoksella 360 mg vuorokaudessa kymmenen päivän ajan aiheutti oireina mm. uneliaisuutta, pahoinvointia, koordinaation heikentymistä ja tasapainovaikeuksia kävellessä.

Rotilla ja kaneilla ei havaittu merkittäviä teratologisia vaikutuksia käytettäessä 2-100 kertaa suurempia annoksia kuin ihmisille suositellut terapeuttiset annokset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumbentsoaatti (E211)
sitruunahappo, vedetön (E330)
maltitoli, nestemäinen (E965)
sakkariininatrium
propyleeniglykoli
mansikka-aromi
Contramarum-aromi
puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kullanruskea muovipullo (PET), jossa valkoinen HDPE-korkki.
Pakkausissa on mukana polypropyleenista valmistettu CE-merkitty 5 ml:n muovinen mittalusikka jossa on asteikko 1,25 ml:n, 2,5 ml:n ja 5 ml:n kohdalla.

Pakkauskoot 125 ml, 200 ml ja 300 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm Oy
PL 67
02631 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21625

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.11.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.7.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rometor ratiopharm 2 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dextrometorfanhydrobromid 2 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt:

Flytande maltitol 750 mg/ml, propylenglykol 25,9 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar lösning med smak och doft av jordgubbar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avsett som symtomlindrande läkemedel vid rethosta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna:	15 ml vid behov 3–4 gånger dagligen.
--------	--------------------------------------

Pediatrik population:	6–12-åringar:	7,5 ml vid behov 3–4 gånger dagligen.
	2–6-åringar:	3,75 ml vid behov 3–4 gånger dagligen.

	barn under 2 år:	endast enligt läkarordination
--	------------------	-------------------------------

Om symtomen inte lindras inom 1–2 veckor, om hostan håller i sig i mer än 2 veckor, eller om den återkommer upprepade gånger, ska läkare kontaktas. Läkare ska uppsökas också vid fall av andningssvårigheter eller bröstsmärtor vid andning samt vid övriga symtom såsom sura uppstötningar och halsbränna, viktnedgång och blodiga eller variga upphostningar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot dextrometorfan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Dextrometorfan ska inte användas om patienten använder, eller inom de senaste två veckorna har använt, s.k. monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se även avsnitt 4.5).

Lungastma eller svår respiratorisk insufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

I vissa fall kan dextrometorfan öka frisättningen av histamin, vilket bör observeras vid behandling av barn med atopisk sjukdom.

Eftersom dextrometorfan främst utsöndras via levermetabolism, ska försiktighet iaktas om patientens leverfunktion är svårt nedsatt.

Detta läkemedel är avsett för symptomatisk behandling. En behandling av hosta ska i första hand riktas mot de faktorer som orsakar symtomen, och den bakomliggande sjukdomen ska därför behandlas på sakenligt vis. Ett dämpande av hostreflexen är inte adekvat vid fall av astmatisk hosta eller i fall där hostan är förknippad med ytterst kraftig slemutsöndring.

Fall av dextrometorfanmissbruk och -beroende har rapporterats. Försiktighet rekommenderas särskilt för ungdomar och unga vuxna samt hos patienter med en historik med drogmissbruk eller psykoaktiva substanser. Ett missbruk kan leda till symtom som påminner om en överdosering (se avsnitt 4.9).

Risker förknippade med ett samtidigt bruk av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande substanser:

Ett samtidigt bruk av Rometor ratiopharm och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande substanser, kan orsaka sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska sedativa medel av denna typ ordineras endast till patienter för vilka inga andra behandlingsalternativ är lämpliga. Vid fall av beslut att ordinera Rometor ratiopharm i kombination med sedativa läkemedel, ska minsta möjliga effektiva dos och möjligast korta behandling förskrivas.

Patienten ska observeras noggrant för eventuella tecken eller symtom på andningsdepression eller sedering. Det är ytterst rekommendabelt att uppmana såväl patienter som deras närmaste att följa upp läget visavi dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Dextrometorfan bryts ner av leverenzymet cytokrom P450 2D6. Enzymets aktivitet är genetiskt betingad. Omkring 10 % av den allmänna befolkningen är dåliga metaboliserare av CYP2D6. Dåliga metaboliserare och patienter som samtidigt använder CYP2D6-hämmare kan få förstärkt och/eller förlängd effekt av dextrometorfan. Försiktighet ska därför iaktas för patienter som är långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller använder CYP2D6-hämmare (se även avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Serotonerga effekter, inklusive utveckling av potentiellt livshotande serotonergt syndrom, har rapporterats för dextrometorfan vid samtidig administrering av serotonerga läkemedel, såsom selektiva

serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat, läkemedel som hämmar metabolismen av serotonin (inklusive monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och CYP2D6-hämmare).

Serotonergt syndrom kan inkludera förändringar av psykiskt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks, bör behandling med Rometor ratiopharm avbrytas.

Pediatrik population

Allvarliga biverkningar kan förekomma hos barn vid fall av överdosering, inklusive neurologiska störningar. Vårdgivare ska instrueras att inte överskrida den rekommenderade dosen.

Information gällande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 750 mg maltitol per milliliter. Den engångsdos som anges i doseringsanvisningarna (3,75–15 ml) innehåller cirka 2,8–11,25 g maltitol. Maltitol kan orsaka magbesvär och diarré hos känsliga patienter.

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller också 388,5 mg propylenglykol per en engångsdos för vuxna, vilket motsvarar 25,9 mg/ml. Mängden propylenglykol i en dos för barn i åldern 6–12 år är 194,2 mg, medan en dos för barn i åldern 2–6 år innehåller 97,1 mg av detta ämne. Ett samtidigt bruk av substrat för alkoholdehydrogenas, såsom etanol, kan orsaka allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per maximal dygnsdos för vuxna, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Ett samtidigt bruk av dextrometorfan och MAO-hämmare, såsom selegilin (MAO-B-hämmare) eller moklobemid (MAO-A-hämmare), kan leda till uppkomsten av serotonergt syndrom med symtom som illamående, blodtrycksfall, skakningar i benen, muskelspasmer, förhöjd kroppstemperatur och i värsta fall koma eller hjärtstillestånd. Bruk av dextrometorfan är kontraindicerat under pågående behandling med MAO-hämmare samt innan 14 dagar förflutit efter avslutandet av en sådan behandling.

CYP2D6-hämmare

Dextrometorfan bryts ner av CYP2D6 och har en betydande första-passage-metabolism. Samtidig användning av potenta CYP2D6-hämmare kan öka dextrometorfankoncentrationen i kroppen till flera gånger högre än normalt. Detta ökar risken för att patienten ska drabbas av toxiska effekter av dextrometorfan (agitation, förvirring, tremor, insomni, diarré och andningsdepression) och utveckling av serotonergt syndrom. Potenta CYP2D6-hämmare är fluoxetin, paroxetin, kinidin och terbinafin. Vid samtidig användning av kinidin har plasmakoncentrationerna av dextrometorfan ökat upp till 20 gånger, vilket har ökat läkemedlets biverkningar på centrala nervsystemet. Amiodaron, flekainid och propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin och tioridazin har också liknande effekter på nedbrytningen av dextrometorfan. Om CYP2D6-hämmare och dextrometorfan måste användas samtidigt ska patienten övervakas och dextrometorfandosen reduceras vid behov.

Sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel

På grund av additiv dämpande inverkan på det centrala nervsystemet ökar ett samtidigt bruk av opioider och sedativa läkemedel (såsom bensodiazepiner och liknande substanser) risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Dosering och samtidig behandlingstid bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Övriga interaktioner

Sibutramin förhindrar återupptaget av serotonin i nervreceptorerna. Ett samtidigt bruk med dextrometorfan ska undvikas, eftersom ett samtidigt bruk är förknippat med en risk för serotonergt syndrom.

Ett samtidigt bruk av dextrometorfan och övriga läkemedel som dämpar det centrala nervsystemet eller alkohol kan öka bägge substansernas effekter på det centrala nervsystemet.

En samtidig behandling med dextrometorfan och mukolytika kan leda till en riskfylld ansamling av sekret till följd av den dämpade hostreflexen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Trots att man inte känner till om dextrometorfan passerar placenta eller utsöndras i bröstmjölk, är det ytterst osannolikt att ett tillfälligt läkemedelsbruk under graviditet eller amning skulle ha negativ inverkan på foster eller barn som ammas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid normal dosering har dextrometorfan inga kända effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna klassificeras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Centrala och perifera nervsystemet

vanliga: utmattning
sällsynta: svindel
mycket sällsynta: dåsighet, hallucinationer, beroende till följd av missbruk
ingen känd frekvens: förvirring.

Hjärtat

ingen känd frekvens: takykardi.

Blodkärl

ingen känd frekvens: flush (plötslig hudrodnad).

Magtarmkanalen

vanliga: kräkningar
sällsynta: magbesvär, illamående
ingen känd frekvens: förstoppning.

Hud och subkutan vävnad

mycket sällsynta: hudreaktioner, såsom fixt läkemedelsutslag (*erythema fixum*).

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Överdoser med dextrometorfan kan förknippas med illamående, kräkningar, dystoni, agitation, förvirring, somnolens, stupor, nystagmus, kardiotoxicitet (takykardi, onormalt EKG inklusive QTc-förlängning), ataxi, toxisk psykos med visuella hallucinationer, hyperexcitabilitet.

I händelse av en massiv överdos kan följande symtom observeras: koma, andningsdepression, konvulsioner.

Hantering

- Aktivt kol kan administreras till asymtomatiska patienter som intagit överdos av dextrometorfan den senaste timmen.
- För patienter som intagit dextrometorfan och är sederade eller komatösa, kan naloxon, i vanliga doser för behandling av opioidöverdos, övervägas. Bensodiazepiner för krampanfall, och bensodiazepiner samt externa kylningsåtgärder för hypertermi orsakad av serotonergt syndrom, kan användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot hosta, hosthämmande medel
ATC-kod: R05DA09

Dextrometorfan är dextroisomeren av det syntetiskt framställda euforiserande analgetikumet levorfanol. Såväl dextrometorfan som dess huvudmetabolit dextrorfan, vilken uppkommer via O-demetylering, innehar en central hostdämpande effekt som inte medieras via opiatreceptorerna. Läkemedlet dämpar hostretningar genom att minska känsligheten för afferenta nervimpulser i det s.k. hostcentrat i förlängda märgen (*medulla oblongata*). Den exakta verkningsmekanismen är dock okänd. På basen av bindningstest har man antagit att en del av de toxiska effekterna möjligen kunde medieras antingen via N-metyl-D-aspartatreseptorerna (NMDA) eller sigmareceptorerna.

Den hostdämpande effekten hos dextrometorfan motsvarar den hos kodein. Dextrometorfan eller dess aktiva metabolit innehar inga analgetiska eller beroendeframkallande effekter. Rekommenderade doser hämmar inte ciliernas funktion och torkar inte ut slemhinnorna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dextrometorfan absorberas snabbt och väl ur magtarmkanalen (t_{max} är ca 2 timmar). Effekt observeras vanligen inom ca 15–30 minuter efter doseringen och maximal effekt uppnås efter 5–6 timmar. Effekten av en peroral dextrometorfandos varar i ca 3–8 timmar.

Dextrometorfan genomgår snabb och omfattande första-passage-metabolism i levern efter peroral administrering, vilket leder till en låg biotillgänglighet. Genetiskt styrd O-demetylering (CYD2D6) är den viktigaste bestämningsfaktorn för dextrometorfans farmakokinetik hos friska försökspersoner. Det verkar finnas olika distinkta fenotyper för denna oxideringsprocess, som leder till kraftigt varierande farmakokinetik hos olika personer. Ej nedbrutet dextrometorfan, tillsammans med de tre demetylerade morfinanmetaboliterna

dextrorfan (även kallat 3-hydroxi-N-metylmorfinan), 3-hydroximorfinan och 3-metoximorfinan, har återfunnits som konjugerade produkter i urinen.

Dextrorfan, som också har hostdämpande verkan, är den viktigaste metaboliten. Hos en del personer går nedbrytningen långsammare och oförändrat dextrometorfan dominerar i blodet och urinen.

Information gällande eventuell passage genom placenta eller i bröstmjolk saknas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta toxicitetsstudier hos råttor har uppvisat ett LD₅₀-värde på 94 mg/kg för dextrometorfan. De huvudsakliga förgiftningssymtomen i samband med akuta toxicitetsstudier på djur har varit kramper, pronation, forcerad andning, generaliserad rodnad och piloerektion.

En dextrometorfandos på 360 mg per dygn i 10 dagars tid ledde bl.a. till dåsighet, illamående, försämrad koordinationsförmåga och balanssvårigheter vid gång.

Inga betydande teratologiska effekter sågs hos råttor och kanin vid doser som var 2–100 gånger högre än de rekommenderade terapeutiska doserna för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat (E 211),
citronsyra, vattenfri (E 330),
maltitol, flytande (E 965),
sackarinnatrium,
propylenglykol,
jordgubbsarom,
Contramaram-arom
renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gyllenbrun plastflaska (PET) med vit kork av HDPE.

Förpackningarna innehåller en CE-märkt måttsked av polypropylen på 5 ml som är försedd med skalan 1,25 ml, 2,5 ml och 5 ml.

Förpackningsstorlekar: 125 ml, 200 ml och 300 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm Oy
PB 67
02631 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21625

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.11.2007
Datum för den senaste förnyelsen: 4.7.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.10.2019