

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dinarex 1,5 mg/ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 1,5 mg dextrometorfánium-bromidu.

Pomocné látky so známym účinkom: Jeden ml obsahuje sacharózu 325 mg, roztok sorbitolu 65 mg, roztok glukózy 395 mg, etanol 50,28 mg, benzoan sodný 0,6 mg, propylénglykol 2,652 mg a benzylalkohol ako súčasť látok zvýrazňujúcich chuť a vôňu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup

Roztok je mierne žltkastý, číry sirup s broskyňovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dinarex je indikovaný dospelým a deťom vo veku 12 rokov a starším na zmiernenie neproduktívneho kašľa.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

10 ml sirupu (15 mg dextrometorfánu) 4-krát denne.

Maximálna denná dávka: 40 ml sirupu (60 mg dextrometorfánu).

Pediatrická populácia

Deti vo veku 12 rokov a staršie: dávkovanie ako pre dospelých.

Deti mladšie ako 12 rokov: Dinarex nie je určený pre deti mladšie ako 12 rokov.

Starší pacienti (nad 65 rokov)

Dávkovanie ako pre dospelých.

Pacienti s poruchou funkcie pečene/obličiek

Vzhľadom na rozsiahly hepatálny metabolizmus dextrometorfánu je potrebná opatrnosť pri poruche funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Neprekračujte uvedenú dávku.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Liečba nemá trvať dlhšie ako 2 – 3 týždne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dextrometorfán by nemali užívať pacienti, ktorí užívajú inhibítory monoaminoxidázy (IMAO) alebo do 14 dní od ukončenia liečby IMAO (pozri časť 4.5). Pri súbežnom užívaní dextrometorfánu a IMAO existuje riziko sérotonínového syndrómu a súbežné užívanie týchto liekov môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku a/alebo hypertenznú krízu (pozri časť 4.5).

Pacienti s respiračnou insuficienciou alebo s rizikom rozvoja respiračného zlyhania (pozri časť 4.4).

Pacienti užívajúci inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI, pozri časť 4.5).

Užívanie lieku DINAREX je kontraindikované u detí do 12 rokov

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s nasledujúcimi stavmi by nemali užívať tento liek, pokiaľ to nenariadi lekár: akútna alebo chronická astma, perzistentný alebo chronický kašeľ, ku ktorému dochádza pri chronickej bronchitíde alebo emfyzéme, alebo ak je kašeľ sprevádzaný nadmernou sekréciou.

Boli hlásené prípady zneužívania a závislosti od dextrometorfánu. Opatrnosť sa odporúča predovšetkým u dospelých a mladších dospelých, ako aj pacientov s anamnézou zneužívania drog alebo psychoaktívnych látok.

Tento liek sa nemá užívať s akýmkoľvek iným liekom proti kašľu a nachladnutiu obsahujúcim dextrometorfán.

Použitie dextrometorfánu s alkoholom alebo inými liekmi tlmiacimi CNS môže zvýšiť účinok na CNS a zapríčiniť toxicitu v relatívne nízkych dávkach. Počas užívania tohto lieku, by mali byť pacienti upozornení, aby sa vyhli alkoholickým nápojom a aby sa poradili s lekárom skôr, než začnú užívať látky tlmiace centrálny nervový systém.

Neboli vykonané žiadne špecifické štúdie s dextrometorfánom pri renálnej alebo hepatálnej dysfunkcii. V dôsledku rozsiahleho hepatálneho metabolizmu dextrometorfánu je potrebná opatrnosť pri poruchách funkcie pečene.

Dextrometorfán sa metabolizuje pečeňovým cytochrómom P450 2D6. Aktivita tohto enzýmu je geneticky determinovaná. Približne 10 % celkovej populácie tvoria pomalí metabolizátori CYP2D6. U pacientov s pomalým metabolizmom a pacientov so súbežným užívaním inhibítorov CYP2D6 sa môžu objaviť výraznejšie a/alebo predĺžené účinky dextrometorfánu. Preto je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizátori CYP2D6 alebo používajú inhibítory CYP2D6 (pozri tiež časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Sérotonergné účinky vrátane rozvoja potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu boli hlásené v prípade súbežného podávania dextrometorfánu so sérotonergnými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI), lieky zhoršujúce metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy (MAOI)) a inhibítory CYP2D6.

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, liečbu liekom Dinarex je potrebné prerušiť.

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u detí s atopiou kvôli uvoľňovaniu histamínu.

Upozornenia týkajúce sa pomocných látok

Dinarex obsahuje tiež sacharózu, roztok sorbitolu (E420), roztok glukózy, etanol, sodík, benzoan sodný (E211), propylénglykol (E1520) a benzylalkohol.

Tento liek obsahuje 3,25 g sacharózy v jednej 10 ml dávke. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo deficitom sacharázy a izomaltázy, nesmú užívať tento liek. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

Tento liek obsahuje 0,65 g sorbitolu v jednej 10 ml dávke. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Tento liek obsahuje 3,95 g glukózy v jednej 10 ml dávke.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, napr. galaktozémia alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

Tento liek obsahuje 503 mg alkoholu (etanol) v jednej 10 ml dávke, čo zodpovedá 5,03 obj % alkoholu. Množstvo alkoholu v jednej 10 ml dávke tohto lieku zodpovedá menej ako 10 ml piva alebo 4,2 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 6 mg benzoanu sodného v jednej 10 ml dávke.

Tento liek obsahuje 26,52 mg propylénglykolu (E1520) v jednej 10 ml dávke.

Tento liek obsahuje v jednej 10 ml dávke zanedbateľné množstvo benzylalkoholu, ako súčasť látok zvyrazňujúcich chuť a vôňu. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Pacienti užívajúci inhibítory monoaminoxidázy (IMAO) nemajú súbežne užívať dextrometorfán 14 dní po ukončení liečby IMAO z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu (napr. hyperpyrexia, hypertenzia, arytmia, halucinácie, nadmerná excitácia alebo kóma).

Inhibítory CYP2D6

Dextrometorfán sa metabolizuje prostredníctvom CYP2D6 a vykazuje rozsiahly first-pass metabolizmus. Súbežné použitie silných inhibítorov enzýmu CYP2D6 môže zvýšiť koncentrácie dextrometorfánu v tele na viacnásobne vyššie úrovne než je normálne. To zvyšuje u pacientov riziko toxických účinkov dextrometorfánu (agitácia, zmätenosť, trasľavosť, nespavosť, hnačka a útlm dýchania) a rozvoj sérotonínového syndrómu.

Medzi silné inhibítory enzýmu CYP2D6 patrí fluoxetín, paroxetín, chinidín a terbinafín. Pri súbežnom podávaní s chinidínom sa koncentrácie dextrometorfánu v plazme zvýšili až 20-násobne, čo zvýšilo nežiaduce účinky lieku na CNS. Amiodarón, flekainid a propafenón, sertralín, bupropión, metadón, cinakalcet, haloperidol, perfenazín a tioridazín majú tiež podobné účinky na metabolizmus dextrometorfánu. Ak je potrebné súbežné užívanie inhibítorov CYP2D6 a dextrometorfánu, je potrebné pacienta monitorovať a v prípade potreby znížiť dávku dextrometorfánu.

Metoprolol

Metoprolol je substrátom enzýmu CYP2D6 a pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov sa preukázalo predĺženie metabolizmu dextrometorfánu.

Izavukonazol

Izavukonazol je mierny inhibítor enzýmu CYP3A4 a mierny induktor enzýmu CYP2B6. Pri súbežnom podávaní s dextrometorfánom sa pozorovalo zvýšenie AUC a C_{max} dextrometorfánu o 18 %, resp. 17 %.

Lieky tlmiace CNS

Dextrometorfán môže vykazovať aditívne tlmivé účinky na CNS pri súčasnom podávaní s alkoholom, antihistaminikami, psychotropnými látkami a inými liekmi tlmiacimi CNS.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne a dobre kontrolované štúdie u tehotných žien.

Dextrometorfán sa nemá podávať počas tehotenstva, ak potenciálny prínos liečby pre matku neprevýši možné riziko pre vyvíjajúci sa plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dextrometorfán alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka.

Dextrometorfán sa nemá podávať počas dojčenia, ak potenciálny prínos liečby pre matku neprevýši možné riziko pre vyvíjajúce sa dieťa.

Fertilita

Pri podávaní dextrometorfánu neboli hlásené účinky na fertilitu. Predklinické skúsenosti sú obmedzené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj keď z dostupných údajov nie je možné určiť, že dextrometorfán ovplyvňuje schopnosti viesť vozidlá, vzhľadom k možnému výskytu ospalosti a závratov, by ste mali byť opatrní pri vedení motorového vozidla alebo obsluhovaní strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky (ADRs) zaznamenané v klinických skúšaníach a v rámci pozorovaní po uvedení dextrometorfánu na trh sú zahrnuté v tabuľke nižšie podľa tried orgánových systémov (podľa MedDRA). Frekvencie výskytu sa definujú podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov nemožno určiť).

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa kategórie frekvencie na základe 1) výskytu vo vhodne navrhnutých klinických skúšaníach alebo epidemiologických štúdiách, ak sú dostupné, alebo 2) ak výskyt nemožno odhadnúť, frekvencia je uvedená ako „neznáme“.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Angioedém
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme Neznáme Neznáme	Pruritus Vyrážka Urtikária
Psychické poruchy	Zriedkavé Neznáme Neznáme	Stav zmätenosti Insomnia Agitácia

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy nervového systému	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme	Krče Závraty Psychomotorická hyperaktivita Somnolencia
Poruchy dýchacích ciest, hrudníka a mediastína	Zriedkavé Zriedkavé Neznáme	Bronchokonstrikcia Dýchavičnosť Respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme	Abdominálna bolesť Hnačka Gastrointestinálne ťažkosti Nauzea Vracanie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky:

Predávkovanie dextrometorfánom môže byť spojené s nevoľnosťou, vracaním, dystóniou, agitáciou, zmätenosťou, somnolenciou, stuporom, nystagmom, kardiotoxicitou (tachykardia, abnormálne EKG vrátane predĺženia intervalu QTc), ataxiou, toxickou psychózou so zrakovými halucináciami, hyperexcitabilitou. V prípade nadmerného predávkovania sa môžu pozorovať nasledujúce príznaky: kóma, útlm dýchania, krče.

Predávkovanie dextrometorfánom sa spája aj s poruchou konverzie; halucináciami, zmiešanými; nemotornosťou; zníženou úrovňou vedomia; závratmi; dyzartriou; letargiou; hypertenziou; serotonínovým syndrómom; tremorom; miózou; mydriázou; retenciou moču a ischemickou kolitídou.

Intoxikácia bromidom bola pozorovaná pri súbežnom užívaní s voľne predajnými liekmi obsahujúcimi bromid alebo pri predávkovaní dextrometorfánium-bromidom.

Liečba

- liečba predávkovania má byť symptomatická a podporná. Výplach žalúdka môže byť prospešný. K potlačeniu centrálnych alebo periférnych opioidných účinkov dextrometorfánu u detí (0,01 mg / kg telesnej hmotnosti) bol úspešne použitý naloxón.
- asymptomatickým pacientom, ktorí užili nadmerné dávky dextrometorfánu počas predchádzajúcej hodiny, sa môže podať aktívne uhlie.
- v prípade pacientov, ktorí užili dextrometorfán a majú útlm (sedáciu) alebo sú v kóme, možno zvážiť podanie naloxónu v obvyklých dávkach na liečbu predávkovania opioidmi. Pri záchvatoch sa môžu použiť benzodiazepíny a pri hypertermii v dôsledku serotonínového syndrómu benzodiazepíny a externé ochladzovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitusiká a lieky proti nachladnutiu, Antitusiká s výnimkou kombinácií s expektoranciami, Ópiové alkaloidy a deriváty, ATC kód: R05DA09.

Dextrometorfán je pravotočivý izomér 3-metoxy-N-metylmorfinanu. Ide o syntetický derivát morfinu, ktorý na rozdiel od ľavotočivého izoméru, nemá významný analgetický účinok, tlmivý respiračný účinok alebo predpoklad ku vzniku závislosti pri odporúčaných dávkach.

Dextrometorfán je neopioidné antitusikum. Pôsobí na centrum kašľa v predĺženej mieche, kde zvyšuje prah citlivosti na vyvolanie kašľového reflexu. K nástupu antitusických účinkov dochádza v priebehu 15 až 30 minút po perorálnom podaní a účinok trvá približne 3 až 6 hodín.

Hlavný metabolit dextrometorfánu, dextrorfán, sa viaže s vysokou afinitou na σ -receptory a vykazuje antitusický účinok bez klasických účinkov opiátov, ktoré sa vyskytujú pri väzbách na μ - a δ -receptory. Dextrorfán sa tiež viaže na sérotonínové receptory a bolo preukázané, že zvyšuje aktivitu sérotonínu inhibíciou spätného vychytávania sérotonínu. Vo vyšších ako terapeutických dávkach je dextrorfán tiež antagonistom N-metyl-D-aspartátových receptorov (NMDA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dextrometorfán sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu s maximálnou plazmatickou koncentráciou dosiahnutou približne za 2 až 2,5 hodiny. Nízke plazmatické koncentrácie dextrometorfánu naznačujú nízku perorálnu biologickú dostupnosť sekundárne spôsobenú rozsiahlym first-pass efektom (presystémový metabolizmus) v pečeni. Maximálny klinický účinok sa dosiahne po 5 až 6 hodinách po podaní dextrometorfánu.

Distribúcia

Dextrometorfán sa rozsiahlo distribuuje v ľudskom tele.

Dextrometorfán a jeho aktívny metabolit, dextrorfán, sú aktívne vychytávané a koncentrované v mozgovom tkanive. Nie je známe, či sa dextrometorfán alebo dextrorfán vylučujú do materského mlieka alebo či prechádzajú placentou.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní dextrometorfán podlieha rýchlemu a rozsiahlemu metabolizmu po prvom prechode pečeňou. Hlavným určujúcim faktorom farmakokinetiky dextrometorfánu u ľudských dobrovoľníkov je geneticky riadená O-demetylácia (CYD2D6).

Zdá sa, že existujú odlišné fenotypy tohto oxidačného procesu, ktoré majú u rôznych osôb za následok veľmi variabilnú farmakokinetiku. Nemetabolizovaný dextrometorfán a tri demetylované morfinanové metabolity dextrorfán (tiež známe ako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan boli identifikované ako konjugáty v moči.

Hlavný metabolit je dextrorfán, ktorý takisto pôsobí ako antitusikum. U niektorých jedincov prebieha metabolizmus pomalšie a v krvi a moči prevláda nezmenený dextrometorfán.

Eliminácia

Dextrometorfán sa primárne vylučuje obličkami ako nezmenené liečivo a vo forme aktívneho metabolitu, dextrorfánu. Dextrorfán a 3-hydroxymorfinan sú ďalej metabolizované glukuronidáciou a sú vylučované obličkami.

Eliminačný polčas materského liečiva je v rozmedzí 1,4 až 3,9 hodín, pri dextrorfáne sa pohybuje medzi 3,4 až 5,6 hodinami. Eliminačný polčas dextrometorfánu u pomalých metabolizátorov je extrémne predĺžený, až 45 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Štúdie akútnej toxicity po perorálnom podaní vykonávané s dextrometorfánom uvádzajú nasledovné hodnoty LD50 (mg/kg): myši 210 a potkany 116. Akútna toxicita po subkutánnom podaní dextrometorfánu uvádza hodnotu LD50 (mg/kg): myši 112.

Akútna toxicita po intravenóznom podaní dextrometorfánu uvádza hodnotu LD50 (mg/kg): potkany 16,3. Štúdie toxicity boli vykonané po opakovaných dávkach na potkanoch počas 13 týždňov s dávkami až 100 mg/kg a počas 27 týždňov pri 10 mg/kg, a 14 týždňov na psoch s perorálnou sondou s dávkami až 4 mg/kg 5 dní v týždni. Jediný zaznamenaný účinok počas 13-týždňovej štúdie pri najvyššej dávke bolo zníženie nárastu telesnej hmotnosti potkanov.

Genetická toxikológia

Dextrometorfánium-bromid bol negatívny v teste bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test). Dávka 39 mg/kg dextrometorfánu bola negatívna v *in vivo* mikronukleolárnom teste a kometovom teste (comet assay) na myšiach. Pri dávkach do 200 µg/ml bol dextrometorfán negatívny v *in vivo* teste chromozomálnej aberácie.

Karcinogenita

Nie sú známe údaje o karcinogenite u zvierat po použití dextrometorfánu. Neexistuje dôkaz karcinogénneho rizika pre človeka. Celkové údaje pre dextrometorfán a jeho štruktúrne analógy podporujú záver, že táto trieda fenantrénových zlúčenín a najmä dextrometorfán, nie sú *in vivo* ani *in vitro* genotoxické a nepredstavujú pre pacientov karcinogénne riziko.

Teratogenita

Nebol dokázaný žiadny vzťah medzi dextrometorfánom a malformáciami, dextrometorfán je všeobecne považovaný ako bezpečný pri použití v tehotenstve.

Fertilita

Párenie, gestácia, fertilita, veľkosť vrhu a laktácia boli študované na potkanoch pri dávkach až 50 mg/kg a neboli zistené žiadne nežiaduce účinky. Neexistuje žiadny dôkaz o riziku ovplyvnenia plodnosti u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharín, sodná soľ
Benzoan sodný (E 211)
Sacharóza
Roztok glukózy, disperzne sušený
Sorbitol (E 420, nekryštalizujúci roztok)
Glycerol (E422)
Etanol bezvodý
Levomentol
Kyselina citrónová
Karamelová príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520), benzyalkohol)
Broskyňová príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520), citronan sodný, benzyalkohol, limonén)
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení: do dátumu expirácie uvedeného na obale

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

150 ml alebo 200 ml hnedé sklenené fľaše typu III (Ph.Eur) s jedným z týchto uzáverov:

- Hliníkové viečko. Súčasťou balenia je plastová lyžička s dielmi po 2,5 ml a 5 ml.
- Plastové poistné viečko. Súčasťou balenia je plastová odmerka s dielmi po 5 ml, 10 ml, 15 ml a 20 ml.
- Plastové viečko s detskou poistkou. Súčasťou balenia je plastová odmerka s dielmi po 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 7,5 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 11 ml, 12 ml, 12,5 ml a 15 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

36/0149/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. októbra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2023