

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MUGOTUSSOL
10 mg/5 ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 ml sirupu obsahuje 10 mg monohydrátu dextrometorfánium-bromidu (čo zodpovedá 7,35 mg dextrometorfánu).

Pomocné látky so známym účinkom:

MUGOTUSSOL obsahuje v každom ml sirupu 868 mg roztoku maltitolu (E965), 66,545 mg propylénglykolu, 1,5 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E218, metylparabénu), 0,006625 mg etanolu a 0,00075 mg benzylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MUGOTUSSOL je indikovaný dospelým a dospievajúcim od 12 rokov na symptomatickú liečbu dráždivého kašľa (neproduktívneho/suchého kašľa).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov

15 ml sirupu až 3-krát denne, každých 6 až 8 hodín, podľa potreby.
Nesmie sa prekročiť maximálna denná dávka 45 ml sirupu.

Pediatrická populácia

Účinnosť MUGOTUSSOLu u detí vo veku od 6 do 12 rokov nebola doteraz stanovená.
MUGOTUSSOL nie je určený na použitie v tejto vekovej skupine pacientov.
Dextrometorfán je kontraindikovaný u detí mladších ako 6 rokov (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Úprava dávkovania v tejto špeciálnej skupine pacientov má byť stanovená individuálne (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Na odmeranie dávky použite dávkovač, ktorý je súčasťou balenia.

V prípade samoliečby je maximálna dĺžka liečby 3 – 5 dní.

Pod lekársnym dohľadom nemá liečba trvať dlhšie ako 2 až 3 týždne.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s respiračným zlyhaním alebo s rizikom vzniku respiračného zlyhania alebo pacienti s ochoreniami ako bronchiálna astma, chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), pneumónia, respiračná depresia alebo respiračná insuficiencia.
- Pacienti, ktorí užívajú inhibítory monoaminoxidázy (inhibítory MAO) alebo ich prestali užívať v priebehu posledných 14 dní (pozri časť 4.5).
- MUGOTUSSOL je kontraindikovaný u detí mladších ako 6 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dextrometorfán má malý návykový potenciál. Po dlhodobom používaní (t.j. po dlhšom, ako odporúčanom trvaní liečby) sa u pacientov môže vyvinúť tolerancia, ako aj mentálna a fyzická závislosť. Pacienti so sklonom k zneužívaniu alebo závislosťou môžu užívať MUGOTUSSOL len krátkodobo a pod prísny dohľadom lekára. Pacienti nemajú presiahnuť odporúčanú dávku a dĺžku liečby.

Boli hlásené prípady zneužívania a závislosti od dextrometorfánu, vrátane prípadov u dospievajúcich. Väčšina prípadov bola u pacientov s užívaním drog a/alebo alkoholu a/alebo s duševnými chorobami v anamnéze. Odporúča sa zvýšená pozornosť predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých, ako aj u pacientov s užívaním drog a/alebo alkoholu alebo psychoaktívnych látok v anamnéze.

Počas užívania dextrometorfánu je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholických nápojov. Dextrometorfán zvyšuje tlmivý účinok alkoholu na centrálny nervový systém (pozri 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 MUGOTUSSOLom je potrebné prerušiť.

Dextrometorfán je metabolizovaný pečeňovým cytochrómom P450 2D6. Aktivita tohto enzýmu je daná geneticky. Približne 10 % celkovej populácie slabo metabolizuje cez CYP2D6. U osôb slabo metabolizujúcich cez CYP2D6 a pacientov súbežne užívajúcich inhibítory CYP2D6 môže dochádzať k zvýšeným a/alebo predĺženým účinkom dextrometorfánu. Preto sa u pacientov pomaly metabolizujúcich cez CYP2D6 alebo užívajúcich inhibítory CYP2D6 mala zvýšiť pozornosť (pozri časť 4.5).

Informácie o používaní dextrometorfánu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sú obmedzené. Preto sa má MUGOTUSSOL u týchto pacientov používať s opatrnosťou, predovšetkým u pacientov so závažnými poruchami. U pacientov so závažnou renálnou alebo hepatálnou insuficienciou sa majú ich dávky znížiť alebo predĺžiť intervaly medzi dávkami.

Vzhľadom na možné uvoľňovanie histamínu sa má v prípade mastocytózy predísť užívaniu MUGOTUSSOLu.

Chronický kašeľ môže byť skorým príznakom astmy, a preto MUGOTUSSOL nie je indikovaný na potlačenie chronického kašľa.

V prípade produktívneho kašľa s nadmernou produkciou hlienu (napr. pacienti s ochoreniami ako sú bronchiektázia a cystická fibróza) alebo u pacientov s neurologickými ochoreniami, ktoré sa spájajú s významne zníženým reflexom kašľa (ako je mozgová príhoda, Parkinsonova choroba a demencia), sa má antitusická liečba MUGOTUSSOLom podávať s osobitnou opatrnosťou a len po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika liečby. Ak sa dextrometorfán používa v kombinácii so sekretolytikami u pacientov s už existujúcim ochorením pľúc, u ktorých sa prejavuje nadmerná tvorba hlienu, oslabený reflex kašľa môže viesť k závažnej kumulácii hlienu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje v každom ml sirupu 868 mg roztoku maltitolu (E965), čo zodpovedá 39,06 g v maximálnej odporúčanej dennej dávke. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek. Môže mať mierny laxatívny účinok.

Tento liek obsahuje v každom ml sirupu 66,545 mg propylénglykolu, čo zodpovedá 2,99 g v maximálnej odporúčanej dennej dávke.

Tento liek obsahuje v každom ml sirupu 1,5 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E218, metylparabénu), čo zodpovedá 67,5 mg v maximálnej odporúčanej dennej dávke. Môže vyvolať alergické reakcie (aj oneskoreného typu).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke 15 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje v každom ml sirupu 0,006625 mg etanolu (alkoholu), čo zodpovedá 0.0006625 %. Množstvo v jednej 15 ml dávke tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje v každom ml sirupu 0,00075 mg benzylalkoholu, čo zodpovedá 0,034 mg v maximálnej odporúčanej dennej dávke. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Vysoké množstvá benzylalkoholu sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

4.5 Liekové a iné interakcie

Dextrometorfán vykazuje slabé sérotonergné vlastnosti. Dextrometorfán môže preto zvýšiť riziko sérotonínovej toxicity (sérotonínový syndróm) predovšetkým vtedy, ak sa užíva s ďalšími sérotonergnými liekmi, ako sú inhibitory MAO alebo SSRI. Predovšetkým predchádzajúca alebo súbežná liečba liekmi, ktoré znižujú metabolizmus sérotonínu, ako sú antidepresíva typu inhibitorov MAO, môže mať za následok rozvoj sérotonínového syndrómu s charakteristickými príznakmi ako neuromuskulárna hyperaktivita (napr. tremor, klonus, myoklonus, hyperreflexia a pyramidálna rigidita), autonómna hyperaktivita (napr. diaforéza, horúčka, tachykardia, tachypnoe, mydriáza) a zmenený mentálny stav (napr. agitácia, rozrušenie, zmätenosť) (pozri časť 4.3 (Inhibitory MAO) a časť 4.4).

Súbežné podávanie iných látok, vrátane alkoholu, ktoré majú tlmivý účinok na CNS, môže viesť k vzájomnému zosilneniu účinku.

Ak sa dextrometorfán používa v kombinácii so sekretolytikami u pacientov s už existujúcim ochorením pľúc, ako je cystická fibróza a bronchiektázia, u ktorých sa prejavuje nadmerná tvorba hlienu, oslabený reflex kašľa, môže viesť ku (závažnej) kumulácii hlienu (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2D6

Dextrometorfán je metabolizovaný enzýmom CYP2D6 a má rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého prechodu pečeňou). Súbežné užívanie potenciálnych inhibítorov enzýmu CYP2D6 môže zvýšiť koncentrácie dextrometorfánu v tele na hodnoty niekoľkonásobne vyššie, ako normálne. To u pacienta zvýši riziko výskytu toxických účinkov dextrometorfánu (podráždenie, zmätenosť, tras, nespavosť, hnačka a respiračná depresia) a rozvoja sérotonínového syndrómu. Potenciálne inhibítory enzýmu CYP2D6 zahŕňajú fluoxetín, paroxetín, chinidín a terbinafín. Pri súbežnom užívaní 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 aj tioridazín majú tiež podobné účinky na metabolizmus dextrometorfánu. Ak je súbežné užívanie inhibítorov CYP2D6 a dextrometorfánu nevyhnutné, je potrebné pacienta sledovať a v prípade potreby znížiť dávku dextrometorfánu.

Vyššie uvedené účinky sa môžu vyskytnúť, ak sa niektoré uvedené lieky podali nedávno, dokonca aj ak sa už dlhšie neužívajú.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Výsledky epidemiologických štúdií obmedzených skupín pacientok nepreukázali zvýšenie frekvencie malformácií u detí, ktoré boli vystavené účinku dextrometorfánu počas perinatálneho obdobia. Tieto štúdie však adekvátne nedokumentujú čas a trvanie liečby dextrometorfánom. Štúdie na zvieratách týkajúce sa reprodukčnej toxicity nepreukazujú, že dextrometorfán predstavuje potenciálne riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

Vysoké dávky dextrometorfánu môžu spôsobiť respiračnú depresiu u novorodencov, aj v prípade, ak sa podávajú počas krátkej doby.

Z tohto dôvodu sa dextrometorfán má používať počas gravidity len po dôkladnom vyhodnotení prínosov oproti rizikám a len vo výnimočných prípadoch.

Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o vylučovaní dextrometorfánu do materského mlieka.

Odporúča sa, aby liek neužívali matky, ktoré dojčia, keďže u dojčiat nemožno vylúčiť tlmivý účinok na dýchanie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dokonca aj vtedy, ak sa tento liek užíva podľa odporúčania, môže spôsobiť miernu ospalosť alebo závrat a zmeniť reakčné časy v rozsahu, ktorý znižuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Toto riziko sa zvyšuje, ak sa užíva v kombinácii s alkoholom alebo inými liekmi, ktoré samotné môžu znížiť reakčné časy (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpismi frekvencií (predpokladaný počet pacientov s výskytom reakcie) použitím nasledovných kategórií: 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).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, bronchospazmu, urtikárie, pruritu, vyrážky a erytému
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	Halucinácie, lieková závislosť sa hlásila u jedincov, ktorí zneužívali dextrometorfán
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat
	Veľmi zriedkavé	Somnolencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Porucha gastrointestinálneho traktu, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Fixný liekový exantém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava

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

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, kŕče.

Dextrometorfán môže zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu a toto riziko sa zvyšuje pri predávkovaní, predovšetkým vtedy, ak sa dextrometorfán užíva s inými sérotonergnými látkami. Sérotonínový syndróm sa objavil v súvislosti s predávkovaním dextrometorfánom.

Boli hlásené fatálne prípady predávkovania dextrometorfánom v kombinácii s inými liekmi (kombinovaná otrava).

Liečba

V prípade predávkovania dextrometorfánom, okamžite podniknite všetky potrebné opatrenia. Ak je potrebné, má sa začať dôkladné intenzívne monitorovanie s liečbou súvisiacich príznakov.

– 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 sérotonínového 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, ATC kód: R05DA09

Dextrometorfánium-bromid je 3-metoxyderivát levorfanolu. Má antitusický účinok, no v terapeutických dávkach nemá žiadne analgetické, dýchanie potláčajúce ani psychomimetické vlastnosti.

Dextrometorfán má malý návykový potenciál. Dextrometorfán vykazuje slabé sérotonergné vlastnosti.

K nástupu účinku dochádza 15 – 30 minút po perorálnom požití a trvanie účinku je približne 3 – 6 hodín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dextrometorfán sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní a maximálne plazmatické koncentrácie v rozpätí od 5,2 do 5,8 ng/ml po podaní jednej dávky dextrometorfánu 60 mg sa dosiahnu v priebehu 2 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní dávky 50 mg dextrometorfánu sa vypočítal na $7,3 \text{ l} \pm 4,8 \text{ l}$ (priemer \pm štandardná odchýlka/SD).

Biotransformácia

Dextrometorfán podstupuje po perorálnom podaní rýchly a rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého prechodu) v pečeni. U ľudských dobrovoľníkov je hlavným faktorom farmakokinetiky dextrometorfánu geneticky kontrolovaná O-demetylácia (CYD2D6).

Vyzerá to tak, že pri tomto oxidačnom procese existujú rôzne fenotypy, čo vedie k veľkým rozdielom vo farmakokinetike medzi jedincami. Nezmetabolizovaný dextrometorfán spolu s tromi demetylovanými dextrometorfánovými metabolitmi morfinanového typu (tiež známe ako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan), boli identifikované vo forme konjugovaných produktov v moči.

Dextrometorfán, ktorý má tiež antitusický účinok, je hlavným metabolitom. U niektorých jedincov metabolizmus postupuje pomalšie a nezmenený dextrometorfán dominuje v krvi aj v moči.

Eliminácia

Podiel renálnej exkrécie (do 48 hodín po perorálnom podaní) sa môže meniť od 20 % do 86 % podanej dávky. Neviazané alebo konjugované metabolity sa vylučujú v moči a iba malý podiel liečiva sa eliminuje v nezmenenej forme.

Menej ako 0,1 % sa zistilo v stolici. Po podaní buď jednej alebo viacerých dávok bol priemerný eliminačný polčas v rozpätí 3,2 až 4 hodín.

Osobitné populácie

Pomalí metabolizéri CYP 2D6 (PM) v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi (RM)

Hodnoty C_{max} , AUC a $t_{1/2}$ sú pre dextrometorfán vyššie u osôb PM ako u osôb RM, t.j. 16 – násobne vyššie pre C_{max} , 150 – násobne pre AUC a 8 – násobne pre $t_{1/2}$ (19,1 v porovnaní s 2,4 hodinami). Hodnoty $t_{1/2}$ sa v niektorých prípadoch osôb PM dajú predĺžiť na najviac 45 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická a subchronická toxicita

Štúdie subchronickej a chronickej toxicity vykonané na psoch a potkanoch neodhalili žiadne dôkazy toxických účinkov špecifických pre dextrometorfán.

Mutagénny a tumorogénny potenciál

Bakteriálny test pre bodové mutácie bol negatívny. Test na chromozómové aberácie bol negatívny. U štruktúrne príbuzných zlúčenín vrátane morfínu, kodeínu, nalbufínu, buprenorfinu, naloxónu, hydromorfónu, levorfanolu a oxykodónu sú k dispozícii prevažne negatívne údaje o genotoxicite a karcinogenicite. Celková významnosť dôkazov pre dextrometorfán a jeho štruktúrne analógy sa prikláňa k záveru, že táto trieda zlúčenín založených na fenantrene a predovšetkým dextrometorfán nie sú *in vitro* a *in vivo* genotoxické a pre pacienta nepredstavujú žiadne karcinogénne riziko. Nevykonali sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie tumorogénneho potenciálu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie embryotoxicity, perinatálnej/postnatálnej toxicity a fertility na potkanoch preukázali negatívne výsledky až do dávky 50 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharín, dihydrát sodnej soli,
maltitol, roztok (E965)
propylénglykol
marhuľová príchuť (obsahuje etanol)
vanilková príchuť (obsahuje benzylalkohol)
metyl-parahydroxybenzoát (E218, metylparabén)
voda, čistená

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: 12 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška zo skla typu III jantárovej farby a 1 dávkovač.

Veľkosť balenia:

1 x 100 ml fľaška a 1 dávkovač.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/05054-ZME

1 x 190 ml fľaška a 1 dávkovač.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

36/0234/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. februára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024