

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tussifortin, 2 mg/mL, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 mL roztworu doustnego zawiera:

Dekstrometorfanu bromowodorek – 2 mg (co odpowiada 1,4658 mg dekstrometorfanu)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy 1 mL roztworu doustnego zawiera:

Aspartam (E 951) – 2 mg

Sodu benzoesan (E 211) – 3 mg

Sorbitol (E 420) – 0,575 mg

Glikol propylenowy (E 1520) – 4,8 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przezroczysty roztwór doustny koloru żółtego o smaku truskawkowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nieproduktywnego kaszlu u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

10 mg (5 mL) - 20 mg (10 mL) co 4 godziny. Maksymalna dawka to 120 mg na dobę.

Nie należy przyjmować więcej niż 6 dawek na dobę.

Można także podawać 15 mL (30 mg) co 6-8 godzin.

Maksymalna dawka dobową to 60 mL (120 mg na dobę).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się popicie dawki produktu leczniczego szklanką wody. Zaleca się spożywanie dużej ilości płynów w ciągu dnia.

Nie należy popijać produktu leczniczego sokiem grejpfrutowym, sokiem z gorzkiej pomarańczy czy alkoholem.

Jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego z innymi płynami lub pokarmem nie wpływa na skuteczność produktu leczniczego.

Samodzielne leczenie powinno być ograniczone do 3-5 dni. Jeżeli kaszel się utrzymuje lub stan pacjenta się pogorszy i (lub) towarzyszy temu gorączka, wysypka skórna lub uporczywy ból głowy należy

skontaktować się z lekarzem celem oceny stanu klinicznego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na dekstrometorfan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Kaszel astmatyczny.
- Produktywny kaszel.
- Niewydolność oddechowa.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Jednoczesne leczenie lub leczenie w ostatnich dwóch tygodniach:
 - lekami przeciwdepresyjnymi - inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO)
 - lekami przeciwdepresyjnymi - selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, z ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*)
 - bupropionem
 - linezolidem
 - prokarbazyną
 - selegiliną.

(Patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm dekstrometorfanu może być zaburzony u pacjentów z chorobą wątroby. Należy uwzględnić to podczas ustalania dawkowania u takich pacjentów.

Przewlekły kaszel może być wczesnym objawem astmy, dlatego też dekstrometorfan nie jest wskazany w łagodzeniu przewlekłego kaszlu zwłaszcza u dzieci.

Dekstrometorfanu nie należy podawać pacjentom przyjmującym leki uspokajające, osłabionym lub niewstającym z łóżka.

Nie należy stosować dekstrometorfanu w przypadku uporczywego lub przewlekłego kaszlu, na przykład związanego z paleniem papierosów, ponieważ może to utrudnić odksztuszanie tym samym zwiększając opór dróg oddechowych.

Ze względu na ryzyko uwolnienia histaminy, należy unikać podawania dekstrometorfanu w przypadku pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Odnotowano przypadki nadużywania dekstrometorfanu oraz uzależnienia od niego. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania tego produktu u młodzieży i młodych osób dorosłych, jak również u pacjentów, u których odnotowano w wywiadzie nadużywanie produktów leczniczych lub substancji psychoaktywnych.

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez cytochrom wątrobowy P450 2D6. Aktywność tego enzymu jest uwarunkowana genetycznie. U około 10% ogólnej populacji odnotowuje się słaby metabolizm CYP2D6. U pacjentów ze słabym metabolizmem tego enzymu oraz u pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory CYP2D6 mogą występować wzmożone i (lub) długoterminowe skutki działania dekstrometorfanu. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz także punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Podczas jednoczesnego podawania dekstrometorfanu i leków o działaniu serotoninergicznym, takich jak leki selektywnie hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI), leki osłabiające metabolizm serotoniny [w tym inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)] oraz inhibitory CYP2D6, odnotowano działanie serotoninergiczne, w tym wystąpienie mogącego zagrażać życiu zespołu serotoninowego.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy przerwać leczenie produktem Tussifortin.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią, ponieważ zawiera aspartam (E 951).

Produkt leczniczy zawiera sorbitol (E 420). Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Produkt leczniczy zawiera 288 mg glikolu propylenowego w maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP2D6

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez enzym CYP2D6 i ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 może zwiększać stężenie dektrometorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu dektrometorfanu (pobudzenia, dezorientacji, drżenia, bezsenności, biegunki i depresji oddechowej) oraz rozwoju zespołu serotoninowego. Do silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 należą fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna i terbinafina. W przypadku jednoczesnego stosowania z chinidyną stężenie dektrometorfanu w osoczu może wzrosnąć nawet 20-krotnie, co zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego powiązanych ze stosowaniem tego produktu. Podobny wpływ na metabolizm dektrometorfanu wywołują również amiodaron, flekainid i propafenon, sertralina, bupropion, metadon, cynakalcet, haloperydol, perfenazyna i tiorydazyna. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 i dektrometorfanu pacjent musi być monitorowany. Konieczne może okazać się również zmniejszenie dawki dektrometorfanu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory COX-2 (koksyby).

W badaniach farmakokinetycznych donoszono, że stężenia w osoczu mogą się zwiększać podczas podawania dektrometorfanu z **celekoksybem**, **parekoksybem** lub **waldekoksybem**, z powodu hamowania metabolizmu wątrobowego dektrometorfanu.

Leki przeciwartymiczne (**amiodaron lub chinidyna**) zwiększają stężenia w osoczu dektrometorfanu do stężeń toksycznych. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Przeciwdepresyjne inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) w tym: **pargylina i prokarbazyna, moklobemid, selegilina, tranilcypromina, izoniazyd i linezolid**; leki przeciwdepresyjne - selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, z ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) takie jak: **fluoksetyna** lub **paroksetyna**, lub inne leki serotoninergiczne, takie jak bupropion: występowały ciężkie działania niepożądane, charakteryzujące się zespołem serotoninowym z pobudzeniem, poceniem się, sztywnością i nadciśnieniem tętniczym krwi. Profil ten może być spowodowany hamowaniem metabolizmu wątrobowego dektrometorfanu. Dlatego też zaleca się, aby unikać jednoczesnego stosowania i nie podawać dektrometorfanu przez co najmniej 14 dni po zakończeniu leczenia którymkolwiek z tych produktów leczniczych.

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Leki psychotropowe, przeciwhistaminowe lub stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, mogą zwiększać działanie hamujące na OUN.

Leki wykrztuśne i mukolityczne

Hamowanie odruchu kaszlu może powodować niedrożność płuc, ponieważ zwiększa się gęstość i objętość wydzielanego śluzu.

Haloperydol

Hamuje izoenzym CYP2D6 i w ten sposób zwiększa stężenia dekstrometorfanu w osoczu. Może to powodować nasilenie działań niepożądanych dekstrometorfanu.

Picie **alkoholu** podczas leczenia dekstrometorfanem może zwiększać występowanie działań niepożądanych i spowodować wzajemne nasilenie działania, dlatego też nie wolno spożywać napojów alkoholowych podczas leczenia.

Nie należy przyjmować dekstrometorfanu jednocześnie z **sokiem grejpfrutowym** lub **sokiem z gorzkiej pomarańczy**, ponieważ mogą one zwiększać stężenia dekstrometorfanu działając jak inhibitory cytochromu P-450 (CYP2D6 i CYP3A4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dekstrometorfanu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt Tussifortin nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dekstrometorfan i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Tussifortin, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W rzadkich przypadkach podczas stosowania może wystąpić opóźnienie czasu reakcji lub senność, dlatego należy wziąć to pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania dekstrometorfanu donoszono o występowaniu następujących działań niepożądanych.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania stosując następujące określenia:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego:

Częstość nieznana: senności, zawroty głowy, uczucie wirowania

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: ból głowy, dezorientacja

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: nudności, wymioty, zaparcia, uczucie dyskomfortu w obrębie przewodu pokarmowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania to dezorientacja, pobudzenie, niepokój, nerwowość lub rozdrażnienie.

Przypadkowe połknięcie wysokich dawek może powodować u dzieci odczuwanie senności lub ospałość, omamy, histerię, obrzęk twarzy, pobudzenie, nudności, wymioty lub zaburzenia chodu. Działania te ustępują po wywołaniu wymiotów i płukaniu żołądka.

W przypadku wystąpienia depresji oddechowej należy podać **nalokson** i zastosować wspomaganie oddychania. Nalokson (w dawce 0,01 mg/kg) był z powodzeniem stosowany w celu odwrócenia ośrodkowego lub obwodowego działania opioidowego dekstrometorfanu u dzieci.

W przypadku pojawienia się drgawek, podaje się w zależności od wieku benzodiazepiny dożylnie lub doodbytniczo.

Donoszono o sporadycznych przypadkach nadużywania dekstrometorfanu, zwłaszcza przez młodzież, z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: lęk, panika, utrata pamięci, tachykardia, letarg, nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, niepokój, zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, omamy, zaburzenia mowy, oczopląs, gorączka, przyspieszony oddech, uszkodzenie mózgu, ataksja, drgawki, depresja oddechowa, utrata przytomności, zaburzenia rytmu serca i śmierć.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie dekstrometorfanu może się wiązać z nudnościami, wymiotami, dystonią, pobudzeniem, splątaniem, sennością, osłupieniem, oczopląsem, kardiotoxycznością (tachykardia, nieprawidłowe EKG z wydłużeniem odstępu QTc), ataksją, psychozą toksyczną z omamami wzrokowymi, wzmożoną pobudliwością.

W razie dużego przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: śpiączka, depresja oddechowa, drgawki.

Leczenie

– Pacjentom bez objawów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę dekstrometorfanu w ciągu poprzedniej godziny, można podać węgiel aktywny.

– U pacjentów, którzy przyjęli dekstrometorfan i wystąpiło u nich uspokojenie lub śpiączka, można rozważyć zastosowanie naloksonu, w dawkach zwykle stosowanych w leczeniu przedawkowania opioidów. Jeśli wystąpią drgawki, można zastosować benzodiazepiny, a w razie wystąpienia hipertermii wynikającej z zespołu serotoninowego - benzodiazepiny i zewnętrzne ochładzanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwkaszlowe, alkaloidy opium i ich pochodne:
dekstrometorfan, kod ATC: R05DA09

Dekstrometorfan jest izomerem leworfanolu, analogu kodeiny. Dekstrometorfan działa ośrodkowo na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym, gdy zmniejsza się produkcja tachykininy, głównego neuroprzekaźnika włókien C, stanowiącego centrum kontroli.

Powoduje podwyższenie progu dla odruchu kaszlowego. W dawkach terapeutycznych nie wpływa hamująco na czynność oddechową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dektrometorfan wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie C_{max} po 2 godzinach. Działanie to rozpoczyna się w ciągu 15-30 minut i utrzymuje się przez 6 godzin.

Metabolizm

Dekstrometorfan po podaniu doustnym podlega w wątrobie szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYP2D6) jest głównym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę dektrometorfanu u ochotników ludzkich.

Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany dektrometorfan wraz z trzema jego demetylowanymi metabolitami morfinanowymi – dekstrorfanem (znanym również jako 3-hydroksy-N-metylmorfinan), 3-hydroksymorfinanem i 3-metoksymorfinanem – zidentyfikowano w moczu jako produkty sprzężone.

Dekstrorfan, który wykazuje również działanie przeciwkaszlowe, jest głównym metabolitem. U niektórych osób metabolizm przebiega wolniej, a w związku z tym we krwi i moczu przeważa niezmieniona postać dektrometorfanu.

Eliminacja

Dekstrometorfan jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej lub jako demetylowany metabolit. Okres półtrwania dektrometorfanu w fazie eliminacji wynosi 3,4 do 5,6 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci ze spowolnionym metabolizmem: około 6-8% populacji nie posiada genu kodującego enzymy metabolizujące dektrometorfan, który jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny, wykazując stężenia w osoczu 20 razy wyższe niż normalnie. Okres półtrwania może być wydłużony do 45 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne dane niekliniczne uzyskane na podstawie badań na zwierzętach dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E 951)
Sodu benzoesan (E 211)
Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)
Sacharyna sodowa (E 954)
Powidon K-30
Kwas cytrynowy

Aromat truskawkowy (glikol propylenowy 96%, 2,3-pentanodion, 2-octan heksylu, kwas 2-metylomasłowy, kwas 2-metylowalerianowy, 3-heksen-1-ol, 4- (P-hydroksyfenylo) -2-butanon, 4-hydroksy-2,5-dimetylo-3 (2H) –furanon, kwas octowy, acetoina, octan cis-3-heksen-1-ylu, maślan etylu, heksanian etylu, izowalerianian etylu, etylo-2-metylomaślan, gamma-dekalakton, alkohol heksylowy, octan izoamylu, maltol, cynamonian metylu, salicylan metylu, woda)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z PET koloru oranżowego z zakrętką z aluminium z uszczelnieniem z PE, umieszczona z miarką z PP z podziałką, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: butelki o pojemności 125 mL i 200 mL zawierające roztwór doustny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Milapharm Sp. z o.o.
pl. Gen. Józefa Hallera 5/14A
03-464 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27589

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-12-30

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**