

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dinarex 1,5 mg/ ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține bromhidrat de dextrometorfan 1,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sucroză 325 mg, sorbitol lichid (E420) 65 mg, glucoză lichidă 395 mg, etanol 50,28, benzoat de sodiu 0,6 mg, propilen glicol 2,652 mg și alcool benzilic în cantități neglijabile.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop.

Soluție limpede, de culoare slab gălbuie, cu aromă de piersică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dinarex este indicat adulților și copiilor peste 12 ani pentru ameliorarea tusei neproductive.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

10 ml sirop (15 ml dextrometorfan) de 4 ori pe zi.

Doza maximă zilnică: 40 ml sirop (60 ml dextrometorfan).

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani: aceeași doză ca în cazul adulților

Copiii cu vârsta sub 12 ani: Dinarex nu este recomandat copiilor sub 12 ani.

Vârstnici (peste 65 ani)

Aceeași doză ca în cazul adulților

Disfuncții hepatice/ renale

Datorită metabolizării dextrometofanului extensiv hepatic, trebuie avut atenție în cazurile de insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

A nu se depășii doza zilnică recomandată.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tratamentul nu trebuie să depășească 2-3 săptămâni.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre componentele enumerate la pct. 6.1.

Dextrometorfanul nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau timp de de 14 zile de la oprirea tratamentului cu IMAO (vezi pct. 4.5). Există un risc de apariție a sindromului serotonergic la utilizarea concomitentă dedextrometorfan și IMAO, iar utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate provoca o creștere a tensiunii arteriale și criză hipertensivă (vezi pct. 4.5).

Persoanele care iau sau au luat inhibitori de aminoxidază în ultimele 2 săptămâni (vezi pct. 4.5).

Persoane cu insuficiență respiratorie sau cu risc de a dezvolta insuficiență respiratorie (vezi pct. 4.4).

Persoane care sunt sub tratament cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI, vezi pct. 4.5).

Dinarex este contraindicat pentru utilizare la copii sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu următoarele afecțiuni nu trebuie să utilizeze acestmedicament , cu excepția cazului în care este indicat de către un medic: astm acut sau cronic, o tuse persistentă sau cronică, cum ar fi bronșita sau emfizemul cronic sau în cazul în care tuse este însoțită de secreții excesive.

Au fost raportate cazuri de abuz și dependență de dextrometorfan. Se recomandă precauție adolescenților și adulților tineri și de asemenea, persoanelor cu antecedente de abuz la medicamente sau substanțe psihoactive.

Acest medicament nu trebuie utilizat împreună cu alte medicamente care conțin dextrometorfan pentru tratarea tusei sau răcelei.

Utilizarea dextrometorfan împreună cu alcool sau alte deprimante al sistemului nervos central, pot crește efectele asupra sistemului nervos central și pot determina toxicitate, chiar și la doze relativ mai mici. În timp ce se administrează acest produs, pacienții trebuie sfătuiți să evite băuturile alcoolice și să consulte un profesionist din domeniul sănătății înainte de a lua cu depresorii sistemului nervos central.

Nu s-au efectuat studii specifice pentru disfuncțiile renală sau hepatică a dextrometorfan. Din cauza metabolizării extensive a dextrometofanului la nivel hepatic, trebuie avut grijă în cazurile de insuficiență hepatică.

Dextrometorfan este metabolizat de citocromul hepatic P450 2D6. Activitatea acestei enzime este determinată genetic. Aproximativ 10 % din populație sunt metabolizatori slabi ai citocromului CYP2D6. Persoanele care metabolizează slab și persoanele care utilizează inhibitori ai CYP2D6 pot avea efecte exagerate și/ sau prelungite ale dextrometorfanului. Trebuie avut precauție la persoanele care metabolizează încet CYP2D6 sau utilizează inhibitori de CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

Sindromul serotonergic

A fost raportată apariția efectelor serotonergice, inclusiv dezvoltarea unui sindrom serotonergic potențial letal, în cazul administrării concomitente a dextrometorfanului cu medicamente cu efect serotonergic, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), medicamentele care influențează metabolizarea serotoninei (incluzând inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO)) și inhibitorii CYP2D6.

Simptomele sindromului serotonergic pot include modificări ale stării mentale, instabilitate vegetativă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastro-intestinale.

În cazul în care se suspectează instalarea sindromului serotonergic, tratamentul cu Dinarex trebuie întrerupt.

Acest medicament trebuie utilizat cu grijă la copii cu atopie din cauza eliberării histaminei.

Informații importante despre unele dintre componentele din Dinarex

Dinarex conține sucroză, sorbitol lichid (E420), glucoză lichidă, etanol, sodiu, benzoat de sodiu (E211), propilenglicol (E1520) și alcool benzilic.

Acest medicament conține 3,25 g sucroză pe doză (10 ml). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat.

Acest medicament conține 0,65 g sorbitol pe doză (10 ml). Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține 3,95 g glucoză pe doză (10 ml). Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, de ex. galactoemie sau malabsorbție de glucoză galactoză nu ar trebui să ia acest medicament. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat.

Acest medicament conține 503 mg alcool (etanol) în fiecare 10 ml, ceea ce este echivalent cu 5,03 vol%. Cantitatea din 10 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 10 ml bere sau 4,5 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte notabile.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică în esență „fără sodiu”.

Acest medicament conține 6 mg benzoat de sodiu în fiecare 10 ml.

Acest medicament conține 26,52 mg propilenglicol (E1520) în fiecare 10 ml.

Acest medicament conține o cantitate neglijabilă de alcool benzilic ca parte a agenților aromatizanți în fiecare 10 ml. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice. Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, sau în caz de sarcină sau alăptare, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dextrometofan nu trebuie utilizat la persoanele care iau inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau timp de 14 zile după terminarea tratamentului cu IMAO deoarece există un risc de sindrom serotoninergic (de exemplu, hiperpirexie, hipertensiune, aritmii, halucinații, excitație brută sau comă)

Inhibitori CYP2D6

Dextrometofan este intens metabolizat de către CYP2D6 la nivelul primului pasaj hepatic.

Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai enzimei CYP2D6 poate crește concentrațiile de dextrometofan în organism la diverse valori mai mari decât în mod normal. Aceasta duce la creșterea riscului de efect toxic al dextrometofanului (agitație, confuzie, tremur, insomnii, diaree și deprimare respiratorie) și dezvoltarea sindromului serotoninergic. Inhibitorii puternici ai enzimei CYP2D6 includ fluoxetina, paroxetina, chinidina și terbinafina. La utilizarea concomitentă cu chinidina, concentrațiile plasmatică de dextrometofan au crescut până la 20 ori, ceea ce aduce la creșterea reacțiilor adverse asupra sistemului nervos central. Amiodarona, flecainida și propafenona, sertralina, bupropiona, metadona, cinacalcetol, haloperidolul, perfenazina și tioridazina au, de asemenea, efecte similare asupra metabolizării dextrometofanului. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP2D6 cu dextrometofan, pacientul trebuie monitorizat, deoarece dozele de dextrometofan e posibil să necesite a fi reduse.

Dextrometofanul poate prezenta efecte deprimante suplimentare a SNC când este co-administrat cu alcool, antihistaminice, psihotrope și alte medicamente deprimante ale SNC.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide.

Dextrometofanul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care potențialul beneficiul al tratamentului pentru mamă depășește riscul pentru fătul în curs de dezvoltare.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dextrometofanul sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern.

Dextrometorfanul nu trebuie utilizat în timpul alăptării decât dacă beneficiul potențial al tratamentului pentru mamă depășește riscul potențial pentru dezvoltarea nou-născutului.

Fertilitatea

Nu există efecte raportate privind utilizarea dextrometorfanului asupra fertilității. Experiența preclinică este limitată (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje

Deși datele generale nu susțin că dextrometorfanul poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, din cauza potențialului său de somnolență și amețeli, trebuie să se utilizeze cu prudență la conducerea unui autovehicul sau la folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse apărute în timpul studiilor clinice și a experienței după punerea pe piață a dextrometorfanului sunt incluse în tabelul de mai jos după clase de de organe și sisteme.

Frecvența este clasificată folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$), $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$); cu frecvență necunoscută: nu pot fi estimate din datele disponibile.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență după: 1) incidența în studiile clinice special concepute sau studii epidemiologice, dacă sunt disponibile sau, 2) când reacțiile nu pot fi estimate, această categorie de frecvență este enumerată ca „necunoscută”.

Clasă de organe și sisteme	Frecvență	Reacții adverse
Afecțiuni ale sistemului imunitar	Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Angioedem Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
Afecțiuni psihiatrice	Necunoscută Rare Necunoscută	Insomnie Stare de confuzie Agitație
Afecțiuni ale sistemului nervos	Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Convulsii Amețelă Hiperactivitate psihomotorie Somnolență
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Rare Rare Necunoscută	Bronhoconstricție Dispnee Deprimare respiratorie
Afecțiuni gastro-intestinale	Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Durere abdominală Diaree Tulburări gastrointestinale Greață Vomă

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

În caz de supradozaj cu dextrometorfan pot să apară greață, vărsături, spasme musculare, agitație, confuzie, somnolență, apatie, nistagmus, toxicitate cardiacă (tahicardie, ECG anormal, inclusiv prelungire a intervalului QTc), ataxie, psihoză toxică cu halucinații vizuale, hiperexcitabilitate. În cazul unui supradozaj masiv, pot să apară următoarele simptome: comă, deprimare respiratorie, convulsii.

Abordare terapeutică:

Tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic și de susținere. Se poate folosi spălarea gastrică. Naloxona a fost utilizată cu succes pentru a inversa efectele opioidelor centrale sau periferice ale dextrometorfanului la copii (0,01 mg / kg corp).

Pacienților asimptomatici care au ingerat doze de dextrometorfan mai mari decât cele recomandate în ultima oră li se poate administra cărbune activ.

În cazul pacienților care au ingerat dextrometorfan și sunt sedați sau în comă, se poate lua în calcul administrarea de naloxonă, în dozele uzuale pentru tratamentul supradozajului cu opioide. Se pot utiliza benzodiazepine pentru convulsii și benzodiazepine și măsuri externe de scădere a temperaturii corporale pentru hipertermia din cadrul sindromului serotoninergic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru tuse și răceală, antitusive, exclusiv combinații cu expectorante, alcaloizi de opiu și derivați, cod ATC: R05DA09.

Dextrometorfan este un izomer dextrogir al 3-metoxi-N-metilmorfinan. Este un derivat sintetic al morfinei care în contrast față de izomerul său, levogir, nu are proprietăți analgezice, deprimante respiratorii sau dependență fizică la dozele recomandate.

Dextrometorfan este un medicament antitusiv non-opioid. Își exercită activitatea antitusivă prin acțiune asupra centrului tusei din bulbul rahidian, crescând pragul pentru reflexul de tuse. Debutul efectelor antitusive se realizează în 15 – 30 minute după administrarea orală și poate dura până la aproximativ 3- 6 ore.

Principalul metabolit al dextrometorfanului, dextrorfan, se leagă cu o mare afinitate cu σ -receptorii pentru a produce efect antitusiv fără a prezenta efectele opiaceelor clasice care au loc de la legarea în μ - și δ -receptori.

Dextrorfan prezintă, de asemenea, activitate la legarea de receptorii serotoninergici și a demonstrat că sporește activitate serotoninei prin inhibarea recaptării serotoninei. În doze mai mari decât cele terapeutice, dextrorfanul este un antagonist al receptorilor N- metil-D-aspartat (NMDA).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Dextrometorfan se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal cu concentrații plasmatice atinse în aproximativ 2- 2,5 ore. Nivelul plasmatic scăzut al dextrometorfanului sugerează biodisponibilitatea orală secundară scăzută primul pasaj hepatic extensiv (metabolizare presistemică). Efectul clinic maxim are loc la 5- 6 ore după ingestia dextrometorfanului.

Distribuția

Dextrometorfanul este distribuit pe scară largă în corpul uman.

Dextrometorfanul și metabolitul său activ, dextrorfan, sunt preluați activ și și concentrați la nivelul țesutului cerebral. Nu se cunoaște dacă dextrometorfanul sau dextrorfanul sunt excretați în laptele matern sau dacă traversează placenta.

Biotransformarea

Dextrometorfanul suferă o metabolizare rapidă și intensă la nivelul primului pasaj hepatic după administrare orală. O-demetilarea (CYP2D6) este controlată genetic și este principalul factor determinant al farmacocineticii dextrometorfanului la voluntarii umani.

Se pare că există fenotipuri distincte pentru acest proces de oxidare rezultat în variabile foarte mari ale farmacocineticii între subiecți. Dextrometorfanul nemetabolizat, împreună cu cele trei metaboliți morfinanici demetilați ai dextrometorfanului (cunoscuți și sub numele de 3-hidroxi-N-metilmorfinan), 3-hidroximorfinan și 3-metoximorfinan au fost identificați ca produși urinari conjugați.

Dextrometorfanul are, de asemenea, acțiune antitusivă și este principalul metabolit. La unele persoane, metabolizarea are loc mai lent, iar dextrometorfanul nemodificat predomină la nivel sanguin și urinar.

Eliminare

Dextrometorfan este, în principal, excretat la nivel renal ca substanță nebiotransformată și metabolitul său activ, dextrometorfan. Dextrometorfanul și 3-hidroximorfinanul sunt apoi metabolizați prin glucuronidare și apoi eliminați renal.

Timpul de înjumătățire plasmatică a compusului părinte este între 1,4 și 3,9 ore; pentru dextrometorfan este între 3,4 și 5,6 ore. Timpul de înjumătățire al dextrometorfanului pentru metabolizatorii slabi este foarte lung, în jur de 45 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

Studiile privind toxicitatea acută orală au arătat următoarele valori ale LD 50 (mg/kg): șoarece, 210 și șobolan, 116. Pentru toxicitatea acută subcutanată cu dextrometorfan, valorile LD 50 (mg/kg): șoarece, 112. Toxicitate acută intravenoasă, LD 50 (mg/kg): șobolan, 16,3.

Au fost efectuate studii privind toxicitatea la doze repetate la șobolan timp de 13 săptămâni, la doze de până la 100 mg/kg și 27 de săptămâni la 10 mg/kg, și 14 săptămâni la câine prin gavaj oral la doze de până la 4 mg/kg în timp de 5 zile pe săptămână. Singurul rezultat observat a fost scăderea în greutate la șobolan în săptămâna a 13-a de studiu la cele mai mari doze.

Toxicitate genetică

Bromhidratul de dextrometorfan a fost negativ în testul bacterian de mutație inversă (test Ames). 39 mg/kg dextrometorfan are rezultate negative *in vivo* pe testul de micronuclei la șoarece și testul cometei. Dextrometorfanul a fost raportat ca fiind negativ în testul *in vitro* de aberație cromozomială testat până la 200 ug / ml.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate a dextrometorfanului la animal. Nu există dovezi ale unui risc cancerigen pentru om. Multitudinea de probe pentru dextrometorfan și analogii săi structurali, susțin concluzia că această clasă de substanțe chimice pe bază de fenantren, și în special, dextrometorfanul, nu sunt genotoxice *in vitro* sau *in vivo* și nu reprezintă un risc cancerigen pentru pacienți.

Teratogenitate

Nu există nicio asociere a dextrometorfanului cu malformațiile.

Fertilitatea

Imperecherea, gestația, fertilitatea, nou-născuții și lactația au fost studiate la șobolan la doze de până la 50 mg/kg fără apariția niciunui efect advers. Nu există dovezi ale riscului de depreciere a fertilității pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharină sodică

Benzoat de sodiu (E 211)

Sucroză

Glucoză lichidă uscată prin sprayere
Sorbitol lichid necristalizabil (E 420)
Glicerol (E422)
Etanol anhidru
Levomentol
Acid citric
Aromă de caramel (conține propilenglicol, alcool benzilic)
Aromă de piersică (conține propilenglicol, citrat de sodiu, alcool benzilic, limonen)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere: până la data expirării menționate pe ambalaj.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună a 150 ml sau 200 ml, tipul III (F. Eur.) închis cu unul dintre sistemele de mai jos:

- Capac din Al și o linguriță dozatoare din plastic gradată la 2,5 ml și 5 ml
- Capac din material plastic și o linguriță dozatoare din plastic gradată la 5 ml, 10 ml, 15 ml și 20 ml
- Capac din plastic cu închidere securizată pentru copii și o linguriță dozatoare din plastic gradată la 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 și 15 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie România SRL.,
Str. Prof .Dr. I. Cantacuzino nr.5, sector 1, București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14342/2022/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022