

PRODUKTRESUMÉ

Rikslicens

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lepheton-Desentol AB Unimedic, oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Etylmorfinhydroklorid 0,4 mg/ml

Efedrinhydroklorid 1,0 mg/ml

Difenhydraminhydroklorid 1,9 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna: Kraftig rethosta av olika genes då en dämpande och slemlösande effekt är önskvärd t ex vid bronkit.

Barn: Kraftig rethosta av olika genes då en dämpande och slemlösande effekt är önskvärd t ex vid bronkit.

Krupp.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ej för långtidsbehandling

Vuxna och barn över 12 år: 20 ml 3-4 gånger per dygn

Barn 11-12 år: (30-40 kg): 15 ml 3-4 gånger per dygn

Barn 6-10 år: (20-30 kg): 10 ml 3-4 gånger per dygn

Barn 3-5 år: (15-20 kg): 7,5 ml 3-4 gånger per dygn

Barn 2 år (13-15 kg): 5 ml 3-4 gånger per dygn

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot hjälpämne.

På grund av den ökade CNS-toxiciteten av morfinpreparat hos spädbarn är användningen kontraindicerad för barn under 2 år.

Trångvinkelglaukom. Samtidig medicinering med tricykliskt antidepressiva och atropinliknande läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av patienter med hjärtkärlsjukdom, hypertoni, hyperthyreos, prostatahypertrofi, blåshalsobstruktion, gallvägsdyskinesier, pyloroduodenal obstruktion, myastena gravis, diabetes mellitus, äldre patienter samt patienter med obstruerande luftvägssjukdomar såsom sömnapné syndrom.

Lepheton-Desentol innehåller sorbitol och bör inte ges till patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar som fruktosintolerans.

Den sederande effekten hos Lepheton-Desentol förstärks vid samtidigt intag av CNS-dämpande medel och alkohol.

Lepheton innehåller etylmorfin och Desentol innehåller difenhydramin. Båda komponenterna har var för sig sederande effekt och i kombination finns risk för överdosering. Detta gäller särskilt vid dosering till barn.

Kan ge muntorrhet varför god mun- och tandhygien bör iakttas.

Minskat tårflöde kan medföra problem för kontaktlinsebärare.

Viss risk för utveckling av beroende föreligger vid höga doser och långvarigt bruk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alkohol förstärker den andningsdepressiva effekten av etylmorfin samtidigt förstärker alkohol de centralnervösa egenskaperna hos difenhydramin och ökar därigenom den CNS-depressiva effekten.

Difenhydramin har in vitro visat svagt hämmande effekter på CYP2D6.

Difenhydramin kan därför potentiellt hämma metabolismen av läkemedel som bryts ner via detta enzym:

Metoprolol-difenhydramin minskar (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP2D6. Samtidigt förstärks metoprolols effekter.

Venlafaxin-difenhydramin behandling med difenhydramin minskar clearance av venlafaxin till hälften vilket skulle motsvara en halvering av dosbehovet av venlafaxin.

Mekanismen innefattar sannolikt hämmad metabolism via CYP2D6.

Efedrinhaltiga läkemedel bör inte kombineras med selektiva, reversibla MAO-hämmare (moklobemid), icke selektiva, irreversibla MAO-hämmare (t ex selegelin) eller äldre irreversibla MAO-hämmare.

Efedrin har visats förlänga effekten av dexametason hos patienter med astma.

Andra preparat, inklusive kosttillskott, innehållande efedrin bör ej användas tillsammans med Lepheton-Desentol.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Lepheton-Desentol AB Unimedica oral lösning bör inte användas under graviditet.

Difenhydramin passera över placenta, men inga teratogena effekter har rapporterats hos människa.

Undersökningar p.g.a. rapporter om gomspalt har ej verifierats.

Efedrin passerar över placenta och kan ge höjd hjärtfrekvens och frekvensvariationer hos fostret.

Några teratogena effekter har ej påvisats även om vissa epidemiologiska studier indikerar en lätt ökning av kongenitala missbildningar.

Amning

Lepheton-Desentol AB Unimedica oral lösning bör inte användas av ammande kvinnor.

Difenhydramin passerar över i modersmjölk.

Efedrin och etylmorfin passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet (irritabilitet och störd nattsömn) föreligger även med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Lepheton-Desentol AB Unimedica oral lösning kan yrsel förekomma, även reaktionsförmågan kan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Etylmorfin: Vanliga biverkningar: Obstipation, illamående och kräkningar. I sällsynta fall gallvägsdyskinesi.

Efedrin: Vanliga biverkningar: Yrsel, huvudvärk, hjärklappning, urtikaria, exantem, tremor, oro, miktionssvårigheter och urinretention.

Mindre vanliga biverkningar: Illamående, diarré, kräkningar och sömnlöshet.

Difenhydramin: Vanliga biverkningar är dåsighet och muntorrhet.

Ammoniumklorid: gastrointestinal irritation med illamående har rapporterats, särskilt vid högra doser.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Etylmorfin, Efedrin

Toxicitet: Barn är generellt känsligare än vuxna för medel med centralnervös verkan. Toxiciteten potentiellas av barbiturater och alkohol. Kombinationen etylmorfin och efedrin 2,5 + 2,5 ml (Lepheton) till 3-veckors barn gav måttlig intoxikation vid engångsdos. 25-50 ml gav lindrig-måttlig och 50-90 ml måttlig intoxikation hos barn över 2 år.

Känsligheten för etylmorfin varierar stort. Spädbarn är särskilt känsliga. 22,5 mg fördelat på 12 timmar till 3 månaders barn gav allvarlig intoxikation. 10-12 mg till 1-2-åringar gav ej några symtom. 25 mg till 2-åring samt 50 mg till 3 ½-åring gav lindrig till måttlig, 40 mg till 8-åring gav lindrig, 75 mg till 5-åring gav lindrig till måttlig intoxikation. 120 mg fördelat på två doser under 3 timmar till vuxen samt 150 mg-300 mg till vuxen gav lindrig till måttlig, 250 mg till äldre gav måttlig till allvarlig intoxikation.

Känsligheten för efedrin visar även stor individuell variation (thyreotoxikosfall är särskilt känsliga). 10 mg till 8 månaders baby gav lindrig till måttlig intoxikation. 15-40 mg gav lindrig, 50-75 mg lindrig-måttlig, 100-150 mg måttlig, 150-250 mg måttlig till allvarlig intoxikation hos barn över 2 år.

Symtom: Huvudrisken vid överdosering av etylmorfin är CNS-påverkan (både excitation och depression) och andningsdepression som kan uppträda sent i förloppet. Måttlig dos ger slöhet, yrsel, ataxi, huvudvärk, excitation, tremor, motorisk oro, mios samt hos spädbarn påverkad andning. Vid högre dos ses erytem, ansiktssödem (hos barn), somnolens, sänkt muskeltonus, nedsatta reflexer, andningsdepression, koma men även delirium, kramper, ev hypotension, illamående och kräkningar. Vid allvarlig förgiftning föreligger risk för rhabdomyolos och njursvikt. Måttliga doser av efedrin ger trötthet, sluddrigt tal, tremor, huvudvärk, oro, irritabilitet, takykardi, palpitationer, bröstsmärtor. Illamående, kräkningar. Vid höga doser av efedrin förekommer även somnolens, mydriasis, excitation, hallucinationer, kramper, hypertermi, blodtrycksstegring (senare även blodtrycksfall), arytmier, hypokalemi och urinretention. I allvarliga fall finns risk för rhabdomyolos och njursvikt.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Noggrann observation avseende andning. Naloxon 0,4 mg i.v. till vuxen (barn 0,01 mg/kg i.v.) vid andningsdepression. Dosen upprepas tills andningen normaliserats. Hög beredskap för assisterad andning. Övervakning av medvetandegrad och cirkulation. I allvarliga fall EKG-övervakning. Vid krampanfall diazepam (vuxna 5-10 mg i.v. barn 0,1-0,2 mg/kg). Vid symtomgivande takykadi metoprolol alternativt atenolol. Vid behandlingskrävande hypertoni ges dessutom alfa-blockerare t ex fentolamin. Alternativt kan labetalol prövas. Symtomatisk behandling.

Difenhydramin, Ammoniumklorid

Toxicitet: Barn är känsligare än vuxna och får delvis andra symtom vid överdosering.

Kombinationspreparat är särskilt riskabla. Den sedativa effekten potentieras av alkohol, narkotika, analgetika och neuroleptika.

Difenhydramin 470 mg till 2-åring och 7,5 g till 14-åring gav letal intoxikation. 140 mg till 2 ½-åring och 210 mg till 3 ½ -åring gav efter ventrikeltömning måttlig intoxikation, 350 mg till 3-åring och 750 mg till tonåring gav allvarlig intoxikation.

Ammoniumklorid 1,5 g till 2-åring gav inga symtom. 4,5 g respektive 5,4 g till 3-åringar och 9 g till 6-åringar gav metabolisk acidosis.

Symtom och behandling: Lindriga fall av överdosering karakteriseras huvudsakligen av framträdande antikolinerga symtom som muntorrhet, huvudvärk, illamående, snabb puls och urinvägsretention.

Vid mera uttalad överdosering tillkommer centrala antihistaminerga effekter som kan stimulera eller deprimera CNS beroende på individuell känslighet. Hos små barn dominerar stimulerande effekter och kan yttra sig i symtom som hallucinationer, ataxi och krampanfall. Nedsatt hjärt-och respiratorisk funktion kan leda till koma och i mera allvarliga fall leda till döden inom 2-18 timmar.

Vuxna utvecklar vanligen dåsighet först, därefter konvulsioner och koma först i ett senare skede. Patienter som överdoserats behandlas bäst med ventrikeltömning och ev krampanfall kontrolleras med något bensodiazepinpreparat, t ex diazepam.

Breddökade QRS-komplex och rhabdomyolys finns beskrivet. Eventuell hypertension kan kräva blodtryckssänkande behandling. Perifera antikolinerga effekter behandlas med små doser neostigmin 0,25 mg subkutant, medan fysostigmin som passerar blod-hjärnbarriären antagoniserar de centralnervösa biverkningarna i doser om 1-4 mg intravenöst. Effekten är dock kortvarig och kan behöva upprepas.

Ammoniumklorid ger vid överdosering illamående och kräkningar. Vid mycket höga doser hyperventilation, hyperkloremisk acidosis och hypokalemi. Behandling vid överdos av ammoniumklorid innefattar om befogat ventrikeltömning, korrektion av acidosis samt korrektion av rubbningar i vätske-och elektrolytbalans. Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: R05F B02

Etylmorfin är ett morfinderivat med hostdämpande och svagt rogivande effekt.

Efedrin verkar slemhinneavsvällande och bronkdilaterande genom stimulering av adrenerga alfa- och beta-receptorer. Efedrin verkar dels direkt på receptorerna och dels indirekt genom frisättning av endogent noradrenalin. Efedrin stimulerar syrgasupptaget varigenom glattmuskelfunktionen i

bronkerna förbättras samtidigt som den direkta beta 2-stimulerande effekten relaxerar bronkialmuskulaturen.

Difenhydramin är en histaminantagonist som anses verka genom kompetitiv hämning av effektorcellernas H1-receptorer. Difenhydramin har uttalad sedativ effekt, men även antikollinerg effekt. För dessa effekter föreligger stora individuella skillnader.

Ammoniumklorid anses verka sekretionsbefrämjande och expektorande.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etylmorfin: efter oral administrering av etylmorfin uppnås maxkoncentrationer i plasma efter ca 1 timme. Halveringstiden i plasma är ca 2 timmar.

Etylmorfin metaboliseras via N-demetylering till noretylmorfin och via O-deetylering till morfin, reaktioner som katalyseras av olika former av cytokrom P450 (CYP2D6 och CYP3A4). Etylmorfin och dess metaboliter utsöndras till största delen via njurarna i form av konjugat med glukuronsyra. Efter 48 timmar återfanns ca 70% av given dos i urinen.

Efedrin: Absorberas fullständigt vid oral tillförsel och har en distributionsvolym på 122-320 liter. Plasmaclearance för efedrin är 14-44 liter/h och halveringstiden 3-11 timmar. Urinutsöndringen är pH-beroende och ökar i sur urin. Under 24 timmar utsöndras 55-75% som oförändrad substans i urinen. Metabolismen sker huvudsakligen i levern genom N-demetylering till huvudmetaboliten norephedrinfenylpropanolamin, som är farmakologiskt aktiv med centralstimulerande egenskaper.

Difenhydramin: Absorberas väl från magtarmkanalen, men genomgår omfattande presystemisk metabolism. Biotillgängligheten är ca 26-60% och maximal plasmakoncentration uppnås 2-4 timmar efter intag. Plasmaproteinbindningen av difenhydramin är 85-98% och distributionsvolymen är 3 l/kg. Difenhydramin metaboliseras främst i levern genom demetylering i flera steg, och utsöndras till mycket liten del oförändrat i urin. Medelhalveringstiden i plasma är ca 3,3 timmar och under 96 timmar utsöndras 65% av given dos huvudsakligen som metaboliter i urinen. Halveringstiden förlängs med tilltagande ålder. Difenhydramin passerar blod-hjärnbarriären.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten, sorbinsyra (E200) 0,26 mg/ml, vattenfri citronsyra, natriumcitrat, ammoniumklorid, makrogolglycerolhydroxistearat, Cremphor RH60, anisolja, lakritsarom, apelsinarom, honungsarom, sötningsmedlen sackarinnatrium och sorbitol.

Innehåller smakämnen: anis, apelsin, honung och lakrits.
Innehåller konserveringsmedlet sorbinsyra (E200).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska 300 ml (250 g) och 500 ml (500 g).
Kapsyl vit plast med barnskydd.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Referenser

1. Apoteket AB: Läkemedelsboken 2011-2012: 741
2. Martindale: The Complete Drug Reference 2002: Ed 33: 35, 416, 1085, 1090-91.

7. TILLVERKARE

AB Unimedic
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors

LÄKEMEDELSVERKETS DIARIENUMMER OCH DATUM FÖR BEVILJANDE AV RIKSLICENSEN

148:2012/507692, 2013-02-12

DATUM FÖR LÄKEMEDELSVERKETS ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2013-02-12

DATUM FÖR SENASTE ADMINISTRATIVA REVISION

2016-03-31