

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Lepheton oral lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 0,82 mg etylmorfinhydroklorid och 2,05 mg efedrinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: sorbitol 560 mg/ml, makrogolglycerolhydroxistearat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Färglös till svagt gulfärgad, oral viskös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk korttidsbehandling av rethosta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ej för långtidsbehandling.

Uppmana patienten att inte överskrida rekommenderad dos. Överdoserings ökar risken för trötthet, försämrad andning (andningsdepression) och medvetslöshet vilket kan vara livshotande.

Välj minsta möjliga förpackning för behandlingens längden.

Vid behandling med små doser (2,5–5 ml) till barn ska vårdnadshavaren informeras om att en 5 ml doseringsspruta med gradering på 0,5 ml ska användas vid oral administrering, för att få en exakt dosering.

OBS: Doseringsspruta medföljer inte läkemedlet utan tillhandahålls av apoteket.

Dosering

Vuxna:

20 ml 3 gånger dagligen.

Barn:

11–12 år (30–40 kg) 10 ml 3 gånger dagligen.

6–10 år (20–30 kg) 7,5 ml 3 gånger dagligen.

3–5 år (15–20 kg) 5 ml 3 gånger dagligen.

2 år (13–15 kg) 2,5 ml 3 gånger dagligen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

Till barn (0–18 år) som har obstruktiv sömnapné syndrom och/eller planeras genomgå tonsillektomi och/eller adenoidektomi p.g.a. en ökad risk för att utveckla allvarliga eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4).

Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.

4.4 Varningar och försiktighets

Vid behandling av patienter med hjärtkärlsjukdom, hypertoni, hyperthyreos, prostatahypertrofi, glaukom med trång kammarvinkel, diabetes mellitus.

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

Risker med samtidig användning av läkemedel såsom bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel

Samtidig användning av Lepheton och läkemedel, såsom bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappande läkemedel, lugnande antihistaminer) eller liknande läkemedel kan leda till i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av opioider och bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Lepheton samtidigt med bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Försiktighet vid akut bronkialastma.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Etylmorfin rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion inkluderande neuromuskulära sjukdomar, allvarliga hjärt- eller andningstillstånd, allvarliga infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på morfinintoxikation.

CYP2D6-metabolism

Om en patient är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normalt föreskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt etylmorfin till morfin, vilket kan resultera i högre plasmanivåer av morfin än förväntat. Allmänna symtom på morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

Population	Förekomst %
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

Effekten av P2Y12-hämning har konstaterats minska inom det första dygnet av samtidig behandling med P2Y12-hämmare och morfin (se avsnitt 4.5).

Lepheton innehåller 560 mg sorbitol per ml.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan ge magbesvär och diarré.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efedrinhaltiga läkemedel bör varken kombineras med selektiva reversibla MAO-hämmare (moklobemid) eller med icke-selektiva, irreversibla MAO-hämmare (t.ex. selegelin) och äldre irreversibla MAO-hämmande antidepressiva. Fallbeskrivningar har rapporterats med kraftig huvudvärk, uttalad blodtrycksstegring och enstaka fall av subaraknoidalblödning. Orsak är efedrinets indirekta effekt på den centralnervösa frisättningen av adrenerga signalssubstanser.

Patienter som behandlas med flera olika blodtryckssänkande mediciner har försämrade vasomotorisk kontroll och är därför mera känsliga för substanser med vasokonstriktiva egenskaper som efedrin.

Efedrin har visats öka clearance av dexametason hos patienter med astma. Hur det förhåller sig med andra kortikosteroider är okänt.

Andra preparat, inklusive kosttillskott, innehållande efedrin bör ej användas samtidigt som Lepheton.

Läkemedel såsom bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel:

Samtidig användning av opioider och läkemedel, såsom bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fenotiaziner, muskelavslappande läkemedel, lugnande antihistaminer) ökar risken för sederande, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

P2Y12-hämmare

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y12-hämmare har observerats hos patienter med akut koronarsyndrom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och kan vara tillämplig för andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar potentiellt minskad effekt av P2Y12-hämmare hos patienter som behandlas med morfin och en P2Y12-hämmare samtidigt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med akut koronarsyndrom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y12-hämning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y12-hämmare övervägas.

Intag av alkohol under behandlingstiden bör undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Efedrin passerar över placenta och kan ge förhöjd hjärtfrekvens och frekvensvariationer hos fostret. Några teratogena effekter har ej påvisats även om vissa epidemiologiska studier indikerat en lätt ökning av kongenitala missbildningar. Lepheton oral lösning bör inte användas under graviditet.

Amning

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. Lepheton oral lösning bör inte användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Lepheton kan yrsel förekomma. Även reaktionsförmågan kan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna för båda ingående medel ligger på 10-15 % av behandlade. Efedrin ger huvudsakligen direkta och indirekta Beta-stimulerande effekter vilket förklarar de vanliga biverkningarna. Etylmorfinets biverkningar är främst av centralnervös natur.

Biverkningarna anges nedan efter frekvens och organsystem. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Psykiska störningar

Mindre vanliga	Sömlöshet, oro
Sällsynta	Hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga	Muntorrhet
----------------	------------

Hjärtat

Mindre vanliga	Palpitationer
----------------	---------------

Magtarmkanalen

Vanliga	Illamående, obstipation
---------	-------------------------

Lever och gallvägar

Sällsynta	Gallvägsdyskinesi.
-----------	--------------------

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga	Svettningar
Sällsynta	Urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta	Muskelsvaghet
-----------	---------------

Njurar och urinvägar

Vanliga	Miktionssvårigheter, urinretention
---------	------------------------------------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	Tremor

Hos diabetiker finns viss risk för hyperglykemi-tillfällen p.g.a. den ökade adrenerga stimuleringen, men detta är ovanligt vid oral administrering av dessa läkemedel. Gallvägsdyskinesi kan uppträda hos disponerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Barn är generellt känsligare än vuxna för medel med centralnervös verkan. Toxiciteten potentieras av barbiturater och alkohol. Kombinationen etylmorfin och efedrin 2,5+2,5 ml till 3-veckors barn gav måttlig intoxikation. 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 3½-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 2 doser under 3 timmar till vuxen samt 150-300 mg till vuxen gav lindrig till måttlig, 250 mg till åldring gav måttlig till allvarlig intoxikation.

Känsligheten för efedrin visar även stor individuell variation (thyreotoxikosfall är särskilt känsliga). 10 mg till 8 månaders barn 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, ansiktsödem (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 symptomgivande takykardi metoprolol alternativt atenolol. Vid behandlingskrävande hypertoni ges dessutom alfablockerare t.ex. fentolamin. Alternativt kan labetalol prövas. Symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hosthämmande medel med efedrin, ATC-kod: R05DA20

I Lepheton ingår etylmorfin med hostdämpande och svagt lugnande verkan samt efedrin. Efedrin verkar slemhinneavsvällande och bronkodilaterande genom stimulering av adrenerga α - och Beta-receptorer. Efedrin har dels en direkt verkan på receptorerna, dels en indirekt genom att frisätta noradrenalin.

Efedrin ökar det arteriella blodtrycket hos människa såväl genom perifer vasokonstriktion som direkt hjärtstimulering via blodet och via receptor-verkan. I låg dos ökar hjärtfrekvensen, det systoliska blodtrycket höjs men det diastoliska trycket sänks. Efedrin stimulerar syrgasupptaget varigenom glattmuskelfunktionen i bronkerna förbättras samtidigt som den direkta β_2 -stimulerande effekten relaxerar bronkialmuskulaturen.

Etylmorfinets verkan är främst centralnervös genom undertryckande av hostreflexen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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 dosen i urinen.

Efedrin: Efedrin absorberas fullständigt vid oral tillförsel och har en distributionsvolym på 122 - 320 liter. Plasmaclearance för efedrin är 14-44 liter/h⁻¹ 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 norephedrin-fenylpropanolamin, som är farmakologiskt aktiv med centralstimulerande egenskaper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten, makrogolglycerolhydroxistearat, citronsyra, natriumcitrat, sorbinsyra (E200), sorbitol 560 mg/ml, sackarinnatrium, anisolja, honungsarom, apelsinarom.

6.2 Inkompatibiliteter

Lepheton kan kombineras med Desentol oral lösning.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska 250, 500 och 1000 ml.
Barnskyddande lock i vit plast.

Glasflaska (brun) 250 ml och 500 ml med barnsäkert skruvlock med manipuleringsäker ring och färglös insats med hållfunktion monterad på insatsens insida.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatri AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

331

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 april 1935
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-19