

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Biseltoc 2,13 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraaliliuosta sisältää 2,13 mg pentoksiveriinisitraattia, vastaten 1,35 mg pentoksiveriiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml sisältää:

- 300 mg sorbitolia
- 0,75 mg bentsoehappoa
- 0,0472 mg bentsyylialkoholia
- 100 mg propyleeniglykolia
- 0,393 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas tai lähes kirkas, väritön tai lähes väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Biseltoc oraaliliuos on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten limaa irrottamattoman (kuivan) yskän oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Katso annostus taulukosta.

<i>Ikä</i>	<i>Paino (kg)</i>	<i>Annostus (ml)</i>
Lapset 6–15 vuotta	20–26	5 ml x 3–4
	27–45	7,5 ml x 3–4
	46–60	15 ml x 3–4
Nuoret > 15 vuotta	> 60	15 ml x 3–4
Aikuiset*	> 60	15 ml x 3–4

*Tarvittaessa aikuisten vuorokausiannos voidaan suurentaa 90 ml:aan (vastaa 120 mg:aa pentoksiveriiniä vuorokaudessa). Yksittäiset annokset on jaettava tasaisesti vuorokauden ajalle.

Pediatriset potilaat

Biseltoc on vasta-aiheinen alle 6-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Pediatrisia potilaita koskevaa lisätietoa on kohdassa 4.4.

Antotapa

Käytä pakkauksessa olevaa mittakuppia.

Jos yskään liittyy kurkkukipua, suositellaan liuksella kurlaamista ennen annoksen nielemistä.

Biseltoc oraaliliuosta ei pidä käyttää yli kahden viikon ajan.

Jos yskänärsytys haittaa nukkumista, päivän viimeinen annos otetaan vähän ennen nukkumaanmenoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Hengityksen vajaatoiminta
- Keskushermostolama (kuten uneliaisuus, hypotonia tai sedaatio)
- Raskaus
- Imetys

Biseltoc oraaliliuksen käyttö on vasta-aiheista alle 6-vuotiaille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biseltoc oraaliliuos on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon. Jos taustalla on jokin sairaus, on sen hoitoon kiinnitettävä huomiota.

Tätä lääkevalmistetta ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska valmisteen turvallisesta käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on rajoitetusti tietoa (ks. myös propyleeniglykolia ja bentsyylialkoholia koskevat varoitukset jäljempänä tässä kohdassa).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä pentoksiveriiniä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien sekä iäkkäiden lääkkeeksi, koska ei ole saatavilla riittävästi turvallisuutta, jotka tukisivat valmisteen käyttöä näille erityisryhmille (ks. propyleeniglykolia ja bentsyylialkoholia koskevat varoitukset jäljempänä tässä kohdassa).

Varotoimet ovat suositeltavia hoidettaessa potilaita, joilla on krooninen yskä (joka johtuu esim. astmasta, keuhkolaajentumasta tai tupakoinnista). Tällaisia potilailla yskänrefleksiä ei saa hillitä, sillä se voisi vaikuttaa yskösten irtoamiseen ja suurentaa hengitysteiden virtausvastusta.

Pentoksiveriinin antikolinergisten vaikutusten vuoksi sen antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohonnut silmänpaine, eturauhasen hypertrofia, virtsarakon obstruktio, kohonnut valtimoverenpaine, sydämen rytmihäiriöitä, myasthenia gravis, ahtauttava peptinen haavauma tai ruokatorveen, suolistoon tai virtsarakkoon vaikuttava suolitukos.

Erityisesti tämän lääkemuodon sisältämiin apuaineisiin liittyvät tiedot (ks. kohta 6.1)

Biseltoc oraaliliuos sisältää:

11,25 mg bentsoehappoa per 15 ml:n annos.

Biseltoc oraaliliuos sisältää:

4,5 g sorbitolia per 15 ml:n annos.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Biseltoc oraaliliuos sisältää:

1,5 g propyleeniglykolia per 15 ml:n annos.

Lääkärin on valvottava niiden potilaiden hoitoa, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta, sillä erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittatapahtumia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu (ks. maksan vajaatoimintaa tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevat varoitukset edellä tässä kohdassa).

Biseltoc oraaliliuos sisältää:

0,708 mg bentsyylialkoholihappoa per 15 ml:n annos.

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuria määriä on käytettävä varoen ja vain tarvittaessa, etenkin potilaille, joilla on maksa- tai munuaisten vajaatoiminta kertymis- ja toksisuusriskin (metabolisen asidoosin) vuoksi (ks. maksan vajaatoimintaa tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevat varoitukset edellä tässä kohdassa).

Biseltoc oraaliliuos sisältää:

Alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 15 ml annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pediatriset potilaat

Lapsia, joilla tiedetään olevan kouristustaipumuksia, on seurattava tarkasti pentoksiveriinihoidon aikana.

Lapsilla yskänrefleksiä ei saa hillitä, jos lapsen yskään liittyy erittäin voimakas limaneritys.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pentoksiveriini saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden (kuten alkoholin, sedatiivisten ja rauhoittavien lääkkeiden, unilääkkeiden ja antihistamiinien) vaikutuksia.

In vitro -tietojen perusteella CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymit osallistuvat pentoksiveriinin metaboliaan maksassa. CYP2D6:n ja CYP3A4:n estäjien vaikutuksista pentoksiveriinin metaboliaan ei ole tehty *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä pentoksiveriiniä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n tai CYP2D6:n estäjien kanssa.

Ei tiedetä, pystyykö pentoksiveriini estämään tai indusoimaan entsyymejä tai kuljettajaproteiineja. Pentoksiveriinin mahdollisia vaikutuksia muihin lääkkeisiin ei näin ollen tiedetä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä pentoksiveriiniä samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, erityisesti kapean terapeuttisen leveyden omaavien lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Mahdollisia riskejä ihmisille ei tunneta. Tämän vuoksi pentoksiveriinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Raskauden aikainen tahaton käyttö on lopetettava välittömästi.

Imetys

Vaikuttava aine erittyy äidinmaitoon. Biseltoc oraaliliuoksen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista. Pääasiassa tämä johtuu imetettyjen vauvojen hengityslaman riskistä (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Pentoksiveriinillä ei ole tehty hedelmällisyyteen liittyviä prekliinisiä tutkimuksia. Tutkimuksia vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tämä lääkevalmiste saattaa kuitenkin joskus aiheuttaa väsymystä myös lääkärin antamien ohjeiden mukaan käytettynä. Koska väsymys saattaa vaikuttaa reaktiokykyyn, ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: leukopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki, yliherkkyys

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: rauhattomuus, hallusinaatiot, sekavuustila

Hermosto

Melko harvinainen: uneliaisuus

Hyvin harvinainen: hypotonia, kouristukset (erityisesti pienillä lapsilla)

Silmät

Tuntematon: näön hämärtyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: apnea, hengenahdistus, hengityslama (erityisesti pienillä lapsilla), hengitysvaikeus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ylävatsakipu, ripuli, suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinainen: angioneuroottinen edeema, kutina, dermatiitti, urtikaria, eksanteema

Tuntematon: ohimenevä eksanteema

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: väsymys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Pentoksiveriinin yliannostuksen oireita voivat olla uneliaisuus, pahoinvointi sekä antikolinergiset vaikutukset (virtsaerentio, suun kuivuminen, silmänpaineen kohoaminen, ihon kuivuminen, jano, kasvojen punoitus, takykardia, hengityksen tiheneminen, mydriaasi, näön hämärtyminen, kuume, suoliston motiliteetin väheneminen, rauhattomuus, kouristukset, kiihtymys, hallusinaatiot, tajuttomuus ja kohonnut verenpaine). Yliannostuksen jälkeen hengitys saattaa lamaantua tai voi ilmaantua keskushermostolamaa, erityisesti lapsilla.

Yliannostuksen hoito

Spesifistä antidoottia ei tunneta. Hoito on oireenmukaista. Hengitystä ja kardiovaskulaarista tilaa on tarkkailtava huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: yskänhillitsijät, ATC-koodi R05DB05.

Pentoksiveriini on sentraalisesti vaikuttava, ei-narkoottinen antitussiivi, jolla on spesifinen vaikutus yskänrefleksiin. Se vaikuttaa yskäkeskukseen ja sillä on antitussiivinen vaikutus. Pentoksiveriinillä on myös lievä paikallispuuduttava vaikutus.

Oraalisen annon jälkeen vaikutus on havaittavissa 10–20 minuutissa ja kestää 4–6 tuntia. Keuhkojen toimintakokeissa on osoitettu, että pentoksiveriinillä on lievä keuhkoputkia laajentava vaikutus. Pentoksiveriinillä on myös lieviä spasmolyttisiä ja antikolinergisiä ominaisuuksia. Kodeiniin verrattuna hengitystilavuuden pienenemistä ei ole havaittu. Lääkeaineen ei ole todettu aiheuttavan riippuvuutta tai vieroitusoireita.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Pentoksiveriini imeytyy nopeasti nielemisen jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Imeytyminen tapahtuu nopeammin nestemäisistä lääkemuo-doista kuin tableteista. Plasman huippupitoisuus oli 155 ng/ml (N=20) 150 mg pentoksiveriinisitraatin (= 100 mg pentoksiveriiniemästä) tabletilääkemuodon kerta-annoksen oton jälkeen.

Jakautuminen:

Tietoa pentoksiveriinin jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole saatavilla. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 10 l/kg. Sitoutumisastetta proteiineihin ei tiedetä.

Biotransformaatio:

Pentoksiveriini metaboloituu voimakkaasti aikuisten elimistössä. CYP2D6- ja vähemmässä määrin CYP3A4- ja esteraasientsyymit osallistuvat pentoksiveriinin metaboliaan maksassa *in vitro*. Yli 50 % annoksesta metaboloituu maksassa. Plasmasta ja virtsasta on tunnistettu hydrolyysireaktion (26,3 % virtsassa olleesta määrästä) ja N-dealkylaatioreaktion (0,38 % virtsassa olleesta määrästä) metaboliitteja. Myös rengashydroksylaatiosta ja konjugaatioreaktiosta on viitteitä.

Eliminaatio:

Suun kautta otetun pentoksiveriinin eliminaation puoliintumisaika aikuisten elimistössä on noin 2 tuntia.

Pentoksiveriini erittyy äidinmaitoon, joten sen käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta, sillä pentoksiveriinin eliminaatiosta tässä potilasryhmässä ei ole tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta, sillä pentoksiveriinin eliminaatiosta tässä potilasryhmässä ei ole tietoa.

Maksan vajaatoiminta

Pentoksiveriinin antoa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella sillä pentoksiveriini metaboloituu voimakkaasti maksassa (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa pentoksiveriinisitraatin toksisuus on vähäinen sekä kerta-annostutkimuksissa että toistuvien annoksien. Rotilla ja hiirillä ei-toksinen oraalinen annos on 15–30 kertaa suurempi kuin suurin kliinisesti käytetty kerta-annos. Pentoksiveriinin akuutti oraalinen toksisuus (LD₅₀-arvo) on samaa luokkaa kuin kodeiinilla. Toistuvien oraalisten annosten pentoksiveriinisitraatti ei ollut toksinen hiirille annoksella 142 mg/kg/vrk 30 päivän ajan käytettynä, eikä rotille tai koirille annoksella 100 mg/kg/vrk yli 38 viikon käytössä eikä koirille annoksella 300 mg/kg/vrk käytettynä 20–22 viikon ajan. Rotat sietävät annosta 100 mg/kg/vrk pitkiä ajanjaksoja (11 viikosta lähes 2 vuoteen) ilman, että rutinitutkimuksissa olisi havaittu lääkkeestä johtuvia haittoja hematologisissa tai biokemiallisissa kokeissa, tai patologisissa ja histopatologisissa tutkimuksissa.

Pentoksiveriinisitraatilla ei ole havaittu mutageenista tai teratogeenista vaikutusta rottiin, hiiriin tai kaneihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsoehappo

Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön) (E420)

Glyseroli

Propyleeniglykoli

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumsitraattidihydraatti

Sakkariinatrium

Päärynäaromi

Giniaromi (sisältää aromiaineita, bentsyylialkoholia [E1519] ja alfa-tokoferolia [E307])

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Avaamiseen jälkeen: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Meripihkanvärinen 95 ml:n ja 190 ml:n lasipulloa (tyyppi III), jossa on lapsiturvallinen polypropeenista valmistettu kierrekorkki. Korkki avataan painamalla korkki alas ja kiertämällä sitä samanaikaisesti vastapäivään. Polypropeenista valmistetussa lääkemitassa on asteikkomerkinnot 5 ml, 7,5 ml ja 15 ml kohdilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Opella Healthcare France SAS
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33170

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Biseltoc 2,13 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 2,13 mg pentoxiverincitrat motsvarande 1,35 mg pentoxiverin.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml innehåller:

- 300 mg sorbitol
- 0,75 mg bensoesyra
- 0,0472 mg bensylalkohol
- 100 mg propylenglykol
- 0,393 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar eller nästan klar, färglös eller nästan färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Biseltoc oral lösning är avsett för symtomatisk behandling av icke-produktiv (torr) hosta hos vuxna och barn från 6 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Se doseringen i tabellen.

<u>Ålder</u>	<u>Vikt (kg)</u>	<u>Dos (ml)</u>
Barn 6–15 år	20–26	5 ml x 3–4
	27–45	7,5 ml x 3–4
	46–60	15 ml x 3–4
Ungdomar > 15 år	> 60	15 ml x 3–4
Vuxna*	> 60	15 ml x 3–4

*Om nödvändigt kan den dagliga dosen för vuxna ökas till 90 ml (motsvarande 120 mg pentoxiverin dagligen). Individuella doser ska fördelas jämnt över dagen.

Pediatrisk population

Biseltoc är kontraindicerat hos barn under 6 års ålder (se avsnitt 4.3).

Ytterligare information om pediatrik population finns i avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Använd mätkoppen som medföljer förpackningen.

Om det förekommer halsont i samband med hostan, rekommenderas att lösningen gurglas före nedsväljning.

Biseltoc oral lösning ska inte användas längre än två veckor.

Om rethostan stör sömnen tas den sista dosen för dagen strax före sänggående.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Andningsinsufficiens
- CNS-depression (t.ex. sömnhet, hypotoni eller sedering)
- Graviditet
- Amning

Biseltoc oral lösning är kontraindicerat för barn under 6 års ålder.

4.4 Varningar och försiktighet

Biseltoc oral lösning är avsett för symtomatisk behandling. Behandling av eventuell underliggande sjukdom ska beaktas.

Detta läkemedel rekommenderas inte för patienter med leversvikt, eftersom det finns begränsad information om säker användning av läkemedlet hos patienter med leversvikt (se även varningar om propylenglykol och bensylalkohol nedan i detta avsnitt).

Försiktighet ska iakttas vid användning av pentoxiverin hos patienter med njursvikt samt hos äldre patienter, eftersom det inte finns tillräckligt med information om säkerheten som skulle stöda användningen av läkemedlet hos dessa specialgrupper (se även varningar om propylenglykol och bensylalkohol nedan i detta avsnitt).

Försiktighet rekommenderas hos patienter med kronisk hosta (på grund av t ex astma, lungemfysem, rökning). I denna patientgrupp är dämpning av hostreflexen inte befogad eftersom det kan förändra upphostandet och öka luftvägsmotståndet.

På grund av dess antikolinerga effekter bör administreringen av pentoxyverin ske med försiktighet till patienter med ökat intraokulärt tryck, prostatahypertrofi, urinblåsobstruktion, arteriell hypertoni, hjärtarytmi, myasthenia gravis, stenoserande magsår eller tarmobstruktion kopplat till tarm eller urinblåsa.

Information om hjälpmedel i denna beredningsform (se avsnitt 6.1)

Biseltoc oral lösning innehåller:

11,25 mg bensoesyra per en dos på 15 ml.

Biseltoc oral lösning innehåller:

4,5 g sorbitol per en dos på 15 ml.

Patienter med hereditär fruktosintolerans (HFI) bör inte använda detta läkemedel.

Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Biseltoc oral lösning innehåller:

1,5 g propylenglykol per en dos på 15 ml.

Läkarens övervakning krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion eftersom biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, såsom funktionsstörningar i njurarna (akut tubulär nekros), akut njursvikt och funktionsstörningar i levern (se varningar angående patienter med leversvikt eller njursvikt ovan i detta avsnitt).

Biseltoc oral lösning innehåller:

0,708 mg benzyalkoholsyra per en dos på 15 ml.

Bensylalkohol kan orsaka en allergisk reaktion.

Stora mängder ska användas med försiktighet och enbart vid behov, särskilt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis) (se varningar angående patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion ovan i detta avsnitt).

Biseltoc oral lösning innehåller:

Mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per en dos på 15 ml, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

Pediatrisk population

Barn med känd risk för krampanfall ska övervakas noga under behandling med pentoxiverin.

Dämpning av hostreflexen är inte befogad hos barn med hosta åtföljd av signifikant hypersekretion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pentoxiverin kan förstärka effekten av CNS-dämpande medel (såsom alkohol, sedativa och lugnande medel, sömnmedel och antihistaminer).

Baserat på *in vitro* data deltar CYP2D6- och CYP3A4-enzymerna i levermetabolismen av pentoxiverin. Inga *in vivo*-interaktionsstudier om effekterna av CYP2D6- och CYP3A4-hämmare på metabolismen av pentoxiverin har utförts. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av pentoxiverin och potenta hämmare av CYP3A4 och CYP2D6.

Det är inte känt om pentoxiverin kan hämma eller inducera enzymer eller transportproteiner. Således är den potentiella effekten av pentoxiverin på andra läkemedel okänd. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av pentoxiverin och andra läkemedel, särskilt läkemedel med smalt terapeutiskt fönster.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier är otillräckliga avseende reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eventuella risker för människa är okända. Därför är pentoxiverin kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Oavsiktlig användning under graviditet ska omedelbart avbrytas.

Amning

Den aktiva substansen utsöndras i bröstmjolk. Biseltoc oral lösning är kontraindicerat under amning främst på grund av risken för andningsdepression hos det ammade barnet (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga prekliniska studier avseende fertilitet har utförts med pentoxiverin. Inga studier om effekterna av pentoxiverin på fertilitet hos människa har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Detta läkemedel kan dock ibland orsaka trötthet också när det används enligt läkarens anvisningar. Eftersom tröttheten kan påverka reaktionsförmågan kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner bli nedsatt.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: leukopeni

Immunsystemet

Mycket sällsynta: anafylaktisk chock, överkänslighet

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: rastlöshet, hallucinationer, förvirring

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: sömnighet

Mycket sällsynta; hypotoni, krampanfall (särskilt hos småbarn)

Ögon

Ingen känd frekvens: dimsyn

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: apné, andnöd, andningsdepression (särskilt hos småbarn), andningssvårighet

Magtarmkanalen

Vanliga: smärta i övre delen av buken, diarré, muntorrhet, illamående, kräkningar

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: angioneurotiskt ödem, klåda, dermatit, urtikaria, exantem

Ingen känd frekvens: övergående exantem

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: trötthet

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:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering av pentoxiverin kan vara sömnhet, illamående samt antikolinerga effekter (urinretention, muntorrhet, förhöjt ögontryck, uttorkning av huden, törst, rodnad i ansiktet, takykardi, ökad andningsfrekvens, mydrias, dimsyn, feber, minskad tarmmotilitet, rastlöshet, krampanfall, agitation, hallucinationer, medvetslöshet och förhöjt blodtryck). Efter överdosering kan andningsdepression eller CNS-depression förekomma, särskilt hos barn.

Behandling av överdosering

Någon specifik antidot finns inte. Behandlingen är symptomatisk. Andningen och det kardiovaskulära tillståndet ska observeras noga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hostdämpande medel, ATC-kod R05DB05.

Pentoxiverin är ett centralt verkande, icke-narkotiskt antitussivt medel med en specifik verkan på hostreflexen. Det påverkar hostcentrum och har en antitussiv verkan. Pentoxiverin har även en lätt lokalanestetisk effekt.

Efter oral administrering kan effekten observeras inom 10–20 minuter och varar i 4–6 timmar. Lungfunktionstest har visat att pentoxiverin har en lätt bronkodilaterande effekt. Pentoxiverin har även milda spasmolytiska och antikolinerga egenskaper. Jämfört med kodein har ingen minskning av andningsvolymen observerats. Läkemedlet har inte konstaterats orsaka beroende- eller abstinenssymtom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Pentoxiverin absorberas snabbt efter nedsväljning. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 2 timmar efter administrering. Absorptionen sker snabbare efter administrering av flytande beredningar jämfört med tabletter. Den maximala plasmakoncentrationen var 155 ng/ml (N=20) efter administrering av en enkeldos av 150 mg pentoxiverincitrat (= 100 mg pentoxiverinbas) i tablettform.

Distribution:

Inga data om distribution av pentoxiverin i vävnader hos människa finns tillgängliga. Den skenbara distributionsvolymen är 10 l/kg. Proteinbindningsgraden är inte känd.

Metabolism:

Pentoxiverin metaboliseras kraftigt hos vuxna. CYP2D6- och i mindre utsträckning CYP3A4- och esterasenzymerna deltar i levermetabolismen av pentoxiverin *in vitro*. Över 50 % av dosen metaboliseras i levern. I plasma och urin har metaboliter som bildats genom hydrolysreaktion (26,3 % av mängden i urinen) och N-dealkyleringsreaktion (0,38 % av mängden i urinen) identifierats. Det finns även tecken på ringhydroxylering och konjugeringsreaktion.

Eliminering:

Halveringstiden för eliminering av pentoxiverin är cirka 2 timmar hos vuxna efter oral administrering.

Pentoxiverin utsöndras i bröstmjolk och är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Äldre patienter ska behandlas med försiktighet, eftersom det inte finns data om eliminering av pentoxiverin i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion ska behandlas med försiktighet, eftersom det inte finns data om eliminering av pentoxiverin i denna patientgrupp.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av pentoxiverin rekommenderas inte för patienter med nedsatt leverfunktion eftersom pentoxiverin metaboliseras kraftigt i levern (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier är toxiciteten av pentoxiverincitrat låg både i studier med enkeldos och upprepad dos. Icke-toxisk oral dos hos råttor och möss är 15–30 gånger större än den högsta enkeldosen vid klinisk användning. Akut oral toxicitet (LD₅₀-värde) av pentoxiverin är jämförbar med kodeins. Vid upprepad oral administrering var pentoxiverincitrat inte toxiskt hos möss vid doser om 142 mg/kg/dygn under 30 dagar, hos råttor eller hundar vid doser om 100 mg/kg/dygn under mer än 38 veckor eller hos hundar vid doser om 300 mg/kg/dygn under 20–22 veckor. Råttor tolererade doser upp till 100 mg/kg/dygn under långa tider (från 11 veckor till nästan 2 år) utan att läkemedelsrelaterade biverkningar observerades vid rutinundersökningar, i hematologiska och biokemiska tester eller i patologiska och histopatologiska undersökningar.

Pentoxiverincitrat har inte visat mutagen eller teratogen effekt på råttor, möss eller kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensoesyra

Sorbitol, flytande (okristalliserad) (E420)

Glycerol

Propylenglykol

Citronsyramonohydrat

Natriumcitratdihydrat

Sackarinnatrium

Päronarom

Ginarom (innehåller aromämnen, bensylalkohol [E1519] och alfa-tokoferol [E307])

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnande: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med 95 ml och 190 ml, med en barnsäker kork av polypropen. Korken öppnas genom att trycka ner den och samtidigt vrida den moturs. Mätkoppen av polypropen har markeringar vid 5 ml, 7,5 ml och 15 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Opella Healthcare France SAS
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33170

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.06.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.07.2023