

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione

SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: levodropropizina 6 g

Eccipienti con effetti noti: metil para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

#### SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo

100 ml di soluzione contengono :

Principio attivo: levodropropizina 600 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio, metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

Sciroppo

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sintomatica della tosse

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione

Adulti : 20 gocce (corrispondenti a 60 mg) fino a 3 volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore a meno di diversa prescrizione da parte del medico.

Bambini: fino a 3 somministrazioni giornaliere distanziate da almeno 6 ore, come da schema seguente :

Peso (kg)	numero di gocce per ogni somministrazione	Peso (kg)	numero di gocce per ogni somministrazione
7-10	3	29-31	10
11-13	4	32-34	11
14-16	5	35-37	12
17-19	6	38-40	13
20-22	7	41-43	14
23-25	8	44-46	15
26-28	9	superiore a 46	20

A giudizio del medico i dosaggi sopra riportati possono essere raddoppiati sino

comunque ad un massimo di 20 gocce tre volte al giorno.  
Le gocce devono essere preferibilmente diluite in mezzo bicchiere d'acqua.

#### Popolazione pediatrica

Non somministrare a bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.3)

#### **SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo**

Alla confezione è annesso un misurino dosatore con tacche corrispondenti a 3, 5 e 10 ml.

Adulti: 10 ml di sciroppo fino a 3 volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore.

Bambini: 10-20 kg - 3 ml di sciroppo 3 volte al giorno; 20-30 kg - 5 ml di sciroppo 3 volte al giorno.

#### Popolazione pediatrica

Non somministrare a bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.3)

#### *Durata del trattamento :*

Il trattamento dovrebbe essere continuato fino alla scomparsa della tosse o secondo la prescrizione del medico. Tuttavia, se dopo 2 settimane di terapia la tosse dovesse ancora essere presente, è consigliabile interrompere il trattamento e chiedere consiglio al medico. Infatti la tosse è un sintomo e andrebbe studiata e trattata la patologia causale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La somministrazione del farmaco deve essere evitata nei pazienti con broncorrea e con ridotta funzionalità mucociliare (sindrome di Kartagener, discinesia ciliare).

Gravidanza e allattamento (vedere 4.6).

Non somministrare a bambini di età inferiore a 2 anni.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'osservazione che i profili farmacocinetici della levodropropizina non sono marcatamente alterati nell'anziano suggerisce che correzioni di dose o modifiche degli intervalli tra le somministrazioni possono non essere richiesti nella terza età. In ogni caso, alla luce dell'evidenza che negli anziani la sensibilità a vari farmaci è alterata, speciale cautela dovrebbe essere usata quando levodropropizina è somministrata a pazienti anziani.

Si consiglia di usare cautela nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina al di sotto di 35 ml/min).

Si consiglia di usare cautela anche in caso di contemporanea assunzione di farmaci sedativi in individui particolarmente sensibili (vedere 4.5).

**SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali**, soluzione contiene metil para-idrossibenzoato .  
**SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo** contiene metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato. Questi eccipienti sono noti per la possibilità di causare orticaria. In generale i para-idrossibenzoati possono causare reazioni ritardate, tipo la dermatite da contatto e raramente reazioni immediate con manifestazione di orticaria e broncospasmo.

I farmaci antitosse sono sintomatici e devono essere usati solo in attesa della diagnosi

della causa scatenante e/o dell'effetto della terapia della patologia sottostante.

In assenza di informazioni sull'effetto dell'assunzione di cibo sull'assorbimento del farmaco, è consigliabile assumere il farmaco lontano dai pasti.

**SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione e SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo** non influiscono su diete ipocaloriche o controllate e possono essere somministrati anche a pazienti diabetici.

**SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione e SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo** non contengono glutine; pertanto possono essere somministrati a pazienti affetti da celiachia.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Gli studi di farmacologia animale hanno dimostrato che levodropropizina non potenzia l'effetto farmacologico di sostanze attive sul sistema nervoso centrale (es. benzodiazepine, alcool, fenitoina, imipramina). Nell'animale il prodotto non modifica l'attività di anticoagulanti orali, quali la warfarina e neppure interferisce sull'azione ipoglicemizzante dell'insulina. Negli studi di farmacologia umana l'associazione con benzodiazepina non modifica il quadro EEG. E' necessario tuttavia usare cautela in caso di contemporanea assunzione di farmaci sedativi in individui particolarmente sensibili (vedere 4.4).

Dagli studi clinici non risulta alcuna interazione con farmaci usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali  $\beta_2$  agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici, mucoregolatori e antistaminici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gli studi di teratogenesi, riproduzione e fertilità così come quelli peri e post natali non hanno rivelato effetti tossici specifici.

Tuttavia, poiché negli studi tossicologici nell'animale alla dose di 24 mg/kg si è osservato un lieve ritardo nell'aumento di peso corporeo e nella crescita e poiché levodropropizina è in grado di superare la barriera placentare nel ratto, l'uso del farmaco è controindicato nelle donne che intendono diventare o sono già gravide poiché la sua sicurezza d'impiego non è documentata (vedere 4.3). Gli studi nel ratto indicano che il farmaco si ritrova nel latte materno fino ad 8 ore dalla somministrazione. Perciò l'uso del farmaco durante l'allattamento è controindicato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e/o sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché il prodotto può, anche se raramente, causare sonnolenza (vedere 4.8), usare con cautela in quei pazienti che intendono condurre veicoli o manovrare macchinari, informandoli di questa possibilità.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con levodropropizina si possono verificare palpitazioni, tachicardia, nausea, vomito, diarrea, eritema. Le reazioni riportate come serie sono orticaria e reazione anafilattica.

La maggior parte delle reazioni avverse che si verificano in seguito all'assunzione di levodropropizina sono non gravi e i sintomi si sono risolti con la sospensione della terapia e, in alcuni casi, con trattamento farmacologico specifico.

Le reazioni avverse riscontrate (incidenza sconosciuta) sono le seguenti:

**Patologie dell'occhio**

Midriasi, cecità bilaterale

**Disturbi del sistema immunitario**

Reazioni allergiche e anafilattoidi, edema palpebrale, edema angioneurotico, orticaria.

**Disordini psichiatrici**

Nervosismo, sonnolenza, alterazione della personalità oppure disturbo della personalità.

**Patologie del sistema nervoso**

Sincope, capogiro, vertigine, tremori, parestesia, convulsione tonico-clonica e attacco di piccolo male, coma ipoglicemico.

**Patologie cardiache**

Palpitazioni, tachicardia, bigeminismo atriale.

**Patologie vascolari**

Ipotensione.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Dispnea, tosse, edema del tratto respiratorio.

**Patologie gastrointestinali**

Dolore gastrico, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, glossite e stomatite aftosa.

**Patologie epatobiliari**

Epatite colestatica.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Orticaria, eritema, esantema, prurito, angioedema, reazioni della cute. Epidermolisi

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Debolezza degli arti inferiori.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Malessere generale, edema generalizzato, astenia.

***Popolazione pediatrica***

E' stato segnalato un caso di sonnolenza, ipotonia e vomito in un neonato dopo assunzione di levodropropizina da parte della madre nutrice. I sintomi sono comparsi dopo la poppata e si sono risolti spontaneamente sospendendo per alcune poppate l'allattamento al seno.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati effetti collaterali significativi dopo somministrazione del farmaco fino a 240 mg in somministrazione singola e fino a 120 mg t.i.d. per 8 giorni consecutivi. Sono noti casi di sovradosaggio in bambini di età compresa tra 2 e 4 anni. Si tratta di casi di overdose accidentale tutti risolti senza conseguenze. Nella maggior parte dei casi, i pazienti hanno manifestato dolore addominale e vomito ed in un caso, dopo l'assunzione di 600 mg di levodropropizina, la paziente ha

manifestato sonno eccessivo e saturazione d'ossigeno diminuita. In caso di sovradosaggio con evidenti manifestazioni cliniche istituire immediatamente una terapia sintomatica ed applicare le solite misure di emergenza (lavanda gastrica, pasto di carbone attivo, somministrazione parenterale di liquido, ecc.), se del caso.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento: Sedativi della Tosse, codice ATC: R05DB27

Levodropropizina è una molecola ottenuta per sintesi stereospecifica e corrisponde chimicamente a S(-)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propan-1,2-diolo.

È un farmaco dotato di attività antitussiva, prevalentemente di tipo periferico a livello tracheobronchiale, associata ad attività antiallergica ed antibroncospastica; inoltre esplica, nell'animale, una azione anestetica locale.

Nell'animale l'attività antitosse della levodropropizina dopo somministrazione orale è risultata uguale o superiore a dropropizina e cloperastina sulla tosse indotta da stimoli periferici quali sostanze chimiche, stimolazione meccanica della trachea e stimolazione elettrica dell'afferenza vagale. La sua attività sulla tosse indotta da stimolo centrale quale la stimolazione elettrica della trachea nella cavia è circa 10 volte inferiore a quella della codeina mentre il rapporto di potenza tra i due farmaci risulta essere compreso tra 0,5 e 2 nei tests da stimolazione periferica quali quelli da acido citrico, ammonio idrato ed acido solforico.

Levodropropizina non è attiva quando somministrata per via intracerebroventricolare nell'animale. Questo fatto suggerisce che l'attività antitosse del composto è dovuta ad un meccanismo periferico e non ad azione sul sistema nervoso centrale. Il confronto tra l'efficacia della levodropropizina e quella della codeina, somministrate per via orale e aerosol, nel prevenire la tosse indotta sperimentalmente nella cavia, conferma ulteriormente il sito d'azione periferico della levodropropizina; infatti la levodropropizina è equiattiva o più potente della codeina per somministrazione aerosol mentre, quando somministrata per via orale, è 2 volte meno potente della codeina.

Relativamente al meccanismo d'azione, levodropropizina svolge il proprio effetto antitussivo tramite un'azione inibitoria a livello delle fibre C. In particolare, levodropropizina è risultata in grado di inibire "in vitro" il rilascio di neuropeptidi sensori dalle fibre C. Inoltre, nel gatto anestetizzato, riduce marcatamente l'attivazione delle fibre C e abolisce i riflessi associati.

Levodropropizina è significativamente meno attiva di dropropizina sui tremori indotti da oxotremorina e sulle convulsioni indotte da pentametilentetrazolo e nel modificare la motilità spontanea nel topo.

Levodropropizina non spiazza il naloxone dai recettori degli oppioidi nel cervello del ratto; non modifica la sindrome da astinenza da morfina e la interruzione della sua somministrazione non è seguita dalla comparsa di comportamenti di dipendenza.

Levodropropizina non causa nell'animale né depressione della funzione respiratoria né effetti cardiovascolari apprezzabili, inoltre non induce effetti costipanti.

Levodropropizina agisce sul sistema broncopulmonare inibendo il broncospasmo indotto da istamina, serotonina e bradichinina. Il farmaco non inibisce il broncospasmo indotto da acetilcolina dimostrando così assenza di effetti anticolinergici. Nell'animale la ED<sub>50</sub> dell'attività antibroncospastica è comparabile a

quella dell'attività antitosse.

Nei volontari sani una dose di 60 mg di farmaco riduce per almeno 6 ore la tosse indotta da aerosol di acido citrico.

Numerose evidenze sperimentali dimostrano l'efficacia clinica della levodropropizina nel ridurre la tosse di diversa eziologia tra cui la tosse associata a carcinoma broncopolmonare, la tosse associata a infezioni delle alte e basse vie aeree e la pertosse. L'azione antitosse è generalmente paragonabile a quella di farmaci ad azione centrale rispetto ai quali la levodropropizina dimostra un migliore profilo di tollerabilità soprattutto per quanto riguarda gli effetti sedativi centrali.

Alle dosi terapeutiche levodropropizina non modifica nell'uomo il tracciato EEG e la capacità psicomotoria. Non si sono evidenziate modifiche nei parametri cardiovascolari nei volontari sani trattati sino alla dose di 240 mg di levodropropizina. Questo farmaco non deprime né la funzione respiratoria né la clearance mucociliare nell'uomo. In particolare, uno studio recente ha dimostrato che la levodropropizina è priva di effetti depressivi sui sistemi di regolazione centrale del respiro in pazienti con insufficienza respiratoria cronica, sia in condizioni di respirazione spontanea che durante ventilazione ipercapnica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Studi di farmacocinetica sono stati condotti nel ratto, nel cane e nell'uomo. L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione sono risultati molto simili nelle tre specie considerate, con una biodisponibilità per os superiore al 75%. Il recupero di radioattività dopo somministrazione orale del prodotto è risultato del 93%.

Il binding alle proteine plasmatiche umane è trascurabile (11-14%) e comparabile con quello osservato nel cane e nel ratto.

Levodropropizina viene rapidamente assorbita nell'uomo dopo somministrazione orale e si distribuisce rapidamente nell'organismo. Il tempo di dimezzamento è di circa 1-2 ore. Il prodotto viene escreto principalmente nelle urine come prodotto inalterato e suoi metaboliti (levodropropizina coniugata e p-idrossi levodropropizina libera e coniugata). In 48 ore l'escrezione urinaria del prodotto e dei sopraddetti metaboliti è pari a circa il 35% della dose somministrata. Le prove di somministrazione ripetuta dimostrano che un trattamento di 8 giorni (t.i.d.) non altera il profilo di assorbimento e di eliminazione del farmaco permettendo, quindi, di escludere fenomeni di accumulo e di autoinduzione metabolica.

Non vi sono modificazioni significative del profilo farmacocinetico nel bambino, negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta per os è rispettivamente di 886.5 mg/kg, 1287 mg/kg e 2492 mg/kg nel ratto, topo e cavia. L'indice terapeutico nella cavia, calcolato come rapporto  $DL_{50}/DE_{50}$  dopo somministrazione orale è tra 16 e 53 a seconda del modello sperimentale di induzione della tosse. I test di tossicità per somministrazioni orali ripetute (4-26 settimane) hanno mostrato che la dose senza effetti tossici è di 24 mg/kg/die.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

**SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione**

Glicole propilenico, xilitolo, sodio saccarinato, metil para-idrossibenzoato, aroma frutti di bosco, aroma anice, acido citrico anidro, acqua depurata.

**SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo**

Sodio ciclamato, carmellosa sodica, metil-para-idrossibenzoato, propil-para-idrossibenzoato, acido citrico monoidrato, sodio idrossido, aroma cherry, acqua depurata.

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

2 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore****SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione**

Flacone da 30 ml in vetro scuro, capacità di 35 ml, munito di contagocce e di tappo con chiusura a prova di bambino in materiale plastico.

**SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo**

Flacone da 200 ml in vetro scuro munito di tappo con chiusura a prova di bambino in materiale plastico. Alla confezione è associato un misurino dosatore in polipropilene.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per aprire la confezione è necessario premere con forza il tappo e ruotare contemporaneamente in senso antiorario.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

F.I.R.M.A. S.p.A. – Via di Scandicci, 37 - Firenze.

Licenza Dompé Farmaceutici S.p.A.

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**SALVITUSS 60 mg/ml gocce orali, soluzione** AIC n. 027661026

**SALVITUSS 30 mg/5 ml sciroppo** AIC n. 027661014

**L**

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: marzo 1993  
Data del rinnovo più recente: 16 marzo 2008

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco