

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Danka 30 mg/5 ml sciroppo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: levodropropizina 600 mg.

Eccipienti con effetti noti: metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

Liquido trasparente al gusto di ciliegia.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sintomatica della tosse.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Popolazione pediatrica

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

Bambini:

10-20 kg: 3 ml di sciroppo tre volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore;

20-30 kg: 5 ml di sciroppo tre volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore.

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

Modo di somministrazione:

Alla confezione è annesso un bicchierino dosatore con indicate tacche di livello corrispondenti alle capacità di 3, 5 e 10 ml.

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

La confezione in sciroppo contiene un regolo dosatore per facilitare la somministrazione del prodotto in relazione al peso corporeo.

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.

- Pazienti con ipersecrezione bronchiale e con ridotta funzione mucociliare (sindrome di Kartagener, discinesia ciliare).
- Gravidanza e allattamento (vedere 4.6).
- Bambini di età inferiore ai 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 deve essere usata quando la levodropropizina è somministrata a pazienti anziani.

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

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

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.

Danka non influisce su diete ipocaloriche o controllate e può essere somministrato anche a pazienti diabetici.

Danka contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### 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 la levodropropizina 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 benzodiazepine non modifica il quadro di attività elettrica cerebrale misurata con EEG. È 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 broncopulmonari quali  $\beta_2$  agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici, mucoregolatori e antistaminici.

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

**Fertilità**

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

**Gravidanza**

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 in tali casi non è documentata (vedere 4.3).

**Allattamento**

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 tale possibilità.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza derivata dalla commercializzazione di prodotti contenenti levodropropizina in più di 30 paesi nel mondo evidenzia che la comparsa di effetti indesiderati è un evento molto raro. Basandosi sulla stima di pazienti esposti a levodropropizina, derivata dal numero di confezioni vendute, e considerando il numero di segnalazioni spontanee, meno di un paziente ogni 500.000 ha manifestato reazioni avverse. La maggior parte di queste reazioni non è grave e i sintomi si sono risolti con la sospensione della terapia e, in alcuni casi, con trattamento farmacologico specifico.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse, per classificazione sistemica organica

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>REAZIONI AVVERSE DI FREQUENZA Molto rara (&lt;1/10.000)</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Reazioni cutanee che includono orticaria, eritema, esantema, prurito, angioedema, epidermolisi.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore gastrico, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, glossite, stomatite aftosa.
<b>Patologie epatobiliari</b>	Epatite colestatica.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro, tremori, parestesia, sincope, convulsione tonico-clonica, convulsione da piccolo male, coma ipoglicemico
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazione allergica, reazione anafilattoide
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Malessere generale, edema generalizzato, astenia
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni, tachicardia, aritmia cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Vertigini
<b>Patologie dell'occhio</b>	Edema palpebrale, midriasi, acuità visiva ridotta transitoriamente.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, sonnolenza, disturbo della personalità.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, tosse, edema del tratto respiratorio.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Debolezza degli arti inferiori.

Solo occasionalmente alcune reazioni avverse hanno avuto carattere di gravità. Queste includono alcuni casi di reazioni cutanee (orticaria, prurito), il caso di aritmia cardiaca, già menzionato più sopra, il caso di coma ipoglicemico, nonché alcuni casi di reazioni allergiche/anafilattoidi che hanno coinvolto edema, dispnea, vomito, diarrea. Come già detto, un singolo caso di epidermolisi, manifestatosi all'estero in una paziente anziana politrattata, ha avuto esito fatale.

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi

Dolore addominale e vomito non gravi che si sono risolti senza sequele.

##### Trattamento

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. E' un farmaco dotato di attività antitussiva, prevalentemente di tipo periferico a livello tracheobronchiale, associata ad attività antiallergica e 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 test 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 broncopolmonare 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**

Sodio ciclamato, carmellosa sodica, **metile paraidrossibenzoato**, **propile paraidrossibenzoato**, acido citrico monoidrato, sodio idrossido, aroma ciliegia, acqua depurata.

### 6.2 **Incompatibilità**

Non pertinente.

### 6.3 **Periodo di validità**

2 anni.

Validità dopo prima apertura: 6 mesi.

Dopo 6 mesi dall'apertura del flacone, eliminare la quantità di sciroppo residua.

### 6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente un flacone in vetro ambrato, chiuso da una capsula (tappo di sicurezza), contenente 200 ml di sciroppo. Alla confezione è

annesso un misurino dosatore con indicate tacche di livello corrispondenti alle capacità di 3, 5 e 10 ml.

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

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

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

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.  
Viale Amelia, 70 - 00181 Roma  
Su licenza di DOMPÉ Farmaceutici S.p.A.

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

Danka 30 mg/5 ml sciroppo; flacone da 200 ml - A.I.C. n. 026773010

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:**

30 Luglio 1987/1 Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco