RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
FLUIBRON TOSSE SECCA 30 mg/5 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
100 ml di soluzione contengono
Principio attivo: levodropropizina 600 mg
Eccipienti con effetti noti:
metil-para-idrossibenzoato, propil-para-idrossibenzoato
saccarosio 4 g per dose (10 ml)
sodio idrossido
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Sciroppo

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Terapia sintomatica della tosse

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Nella confezione è annesso un bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 3, 5 e 10 ml.
Per aprire la confezione è necessario premere con forza il tappo e ruotare contemporaneamente in senso antiorario.
Adulti: 10 ml di sciroppo fino a 3 volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore.
Bambini: 10-20 kg 3 ml 3 volte al giorno; 20-30 kg 5 ml 3 volte al giorno.
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.
Popolazione pediatrica
Non somministrare a bambini di etá inferiore a 2 anni (Vedere paragrafo 4.3).

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 paragrafo 4.6).
Non somministrare a bambini di etá inferiore a 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 paragrafo 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.
In assenza di informazioni sull'effetto dell'assunzione di cibo sull'assorbimento del farmaco, è consigliabile assumere il farmaco lontano dai pasti.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti
FLUIBRON TOSSE SECCA contiene metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato. Possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).
Questi eccipienti sono noti per la possibilità di causare orticariadermatite da contatto e raramente reazioni immediate con manifestazione di broncospasmo.
FLUIBRON TOSSE SECCA contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosiogalattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Contiene 10,5 g di saccarosio per dose da 30 ml. Da tenere in considerazione per la somministrazione a soggetti affetti da diabete mellito.
FLUIBRON TOSSE SECCA contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

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. È necessario tuttavia usare cautela in caso di contemporanea assunzione di farmaci sedativi in individui particolarmente sensibili (vedere paragrafo 4.4).
Dagli studi clinici non risulta alcuna interazione con farmaci usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β2-agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici, mucoregolatori e antistaminici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
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 paragrafo 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.
Fertilità

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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 paragrafo 4.8), usare con cautela in quei pazienti che intendono condurre veicoli o manovrare macchinari, informandoli di questa 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.
Le reazioni avverse riscontrate, tutte molto rare (incidenza <1/10.000) sono le seguenti:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, eritema, esantema, prurito, angioedema, reazioni cutanee. È stato segnalato un singolo caso di epidermolisi con esito fatale.

Patologie gastrointestinali: dolore gastrico e addominale, nausea, vomito, diarrea. Sono stati riportati due casi singoli rispettivamente di glossite e stomatite aftosa. È stato segnalato un caso di epatite colestatica ed un caso di coma ipoglicemico in una paziente anziana trattata concomitantemente con ipoglicemizzanti orali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: reazioni allergiche e anafilattoidi, malessere generale. Sono stati riportati casi singoli rispettivamente di edema generalizzato, sincope e astenia.

Patologie del sistema nervoso: capogiro, vertigini, tremori, parestesia. È stato riportato un singolo caso di convulsione tonico-clonica e un caso di attacco di piccolo male.

Patologie cardiache: palpitazioni, tachicardia, ipotensione. È stato riportato un caso di aritmia cardiaca (bigeminismo atriale).

Disturbi psichiatrici: nervosismo, sonnolenza, senso di spersonalizzazione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea, tosse, edema del tratto respiratorio.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: astenia e debolezza degli arti inferiori.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono stati riportati pochi casi di edema palpebrale, la maggior parte dei quali da riferirsi ad edema angioneurotico, considerando la presenza concomitante di orticaria.
È stato riportato un caso singolo di midriasi e un caso di perdita della capacità visiva bilaterale. In entrambi i casi la reazione si è risolta dopo la sospensione del farmaco.
È stato segnalato un singolo 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.
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.
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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa".

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. È noto un solo caso di sovradosaggio in un bambino di 3 anni trattato con una dose giornaliera di levodropropizina di 360 mg. Il paziente ha manifestato dolore addominale e vomito non gravi che si sono risolti senza sequele. 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. PROPRIETA' 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 é 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 ED50 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 ripetute 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 tests 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

Saccarosio, 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

24 mesi.
Il periodo di validità dopo la prima apertura del flacone è di 6 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale deve essere conservato a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro scuro, capacità 220 ml, contenente 200 ml di soluzione, sigillato con tappo child-proof in plastica e bicchiere dosatore graduato in PP neutro.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A - 43122 Parma

8. NUMERO (I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n. 039657022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data prima autorizzazione: 28/04/2011
Data ultimo Rinnovo: 28/04/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
FLUIBRON TOSSE SECCA *60 mg/ml gocce orali, soluzione*

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
100 ml di soluzione contengono:
Principio attivo: levodropropizina 6 g
Eccipienti con effetti noti:
metil para-idrossibenzoato
sodio saccarinato
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Terapia sintomatica della tosse

4.3 Posologia e modo di somministrazione
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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 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.
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.
Popolazione pediatrica
Non somministrare a bambini di etá inferiore a 2 anni (Vedere paragrafo 4.3).

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 paragrafo 4.6).
Non somministrare a bambini di etá inferiore a 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 paragrafo 4.5).

Il medicinale contiene metil para-idrossibenzoato, noto 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
FLUIBRON TOSSE SECCA 60 mg/ml gocce orali, soluzione contiene metil para-idrossibenzoato. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).
Questo eccipiente è noto per la possibilità di causare orticaria, dermatite da contatto e raramente reazioni immediate con manifestazione di broncospasmo.

FLUIBRON TOSSE SECCA 60 mg/ml gocce orali, soluzione contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

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. È necessario tuttavia usare cautela in caso di contemporanea assunzione di farmaci sedativi in individui particolarmente sensibili (vedere paragrafo 4.4).
Dagli studi clinici non risulta alcuna interazione con farmaci usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β2-agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici, mucoregolatori e antistaminici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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 paragrafo 4.8), usare con cautela in quei pazienti che intendono condurre veicoli o manovrare macchinari, informandoli di questa 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.
Le reazioni avverse riscontrate, tutte molto rare (incidenza <1/10.000) sono le seguenti:

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, eritema, esantema, prurito, angioedema, reazioni cutanee. È stato segnalato un singolo caso di epidermolisi con esito fatale.

Patologie gastrointestinali: dolore gastrico e addominale, nausea, vomito, diarrea. Sono stati riportati due casi singoli rispettivamente di glossite e stomatite aftosa. È stato segnalato un caso di epatite colestatica ed un caso di coma ipoglicemico in una paziente anziana trattata concomitantemente con ipoglicemizzanti orali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: reazioni allergiche e anafilattoidi, malessere generale. Sono stati riportati casi singoli rispettivamente di edema generalizzato, sincope e astenia.

Patologie del sistema nervoso: capogiro, vertigini, tremori, parestesia. È stato riportato un singolo caso di convulsione tonico-clonica e un caso di attacco di piccolo male.

Patologie cardiache: palpitazioni, tachicardia, ipotensione. È stato riportato un caso di aritmia cardiaca (bigeminismo atriale).

Disturbi psichiatrici: nervosismo, sonnolenza, senso di spersonalizzazione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea, tosse, edema del tratto respiratorio.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: astenia e debolezza degli arti inferiori.

Sono stati riportati pochi casi di edema palpebrale, la maggior parte dei quali da riferirsi ad edema angioneurotico, considerando la presenza concomitante di orticaria.
È stato riportato un caso singolo di midriasi e un caso di perdita della capacità visiva bilaterale. In entrambi i casi la reazione si è risolta dopo la sospensione del farmaco.
È stato segnalato un singolo 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.
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.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

consecutivi. È noto un solo caso di sovradosaggio in un bambino di 3 anni trattato con una dose giornaliera di levodropropizina di 360 mg. Il paziente ha manifestato dolore addominale e vomito non gravi che si sono risolti senza sequele. 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. PROPRIETA' 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 é 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_{50} 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

6.2 Incompatibilità
Non pertinente

6.3 Periodo di validità
18 mesi.
Il periodo di validità dopo la prima apertura del flacone è 21 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Il medicinale deve essere conservato a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Flacone in polietilene di colore bianco, capacità 35 ml, contenente 30 ml di soluzione, munito di contagocce che eroga 20 gtt/ml e tappo con chiusura a prova di bambino in materiale plastico.

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A - 43122 Parma

8. NUMERO (I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039657010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 28/04/2011
Data ultimo Rinnovo: 28/04/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).