

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TUSSELIM SEDATIVO TOSSE 60 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: levodropropizina 6 g

Eccipiente con effetti noti: metil paraidrossibenzoato

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

4.2 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.

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 età 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 "Gravidanza e allattamento").

Non somministrare a bambini di età 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 "Interazioni").

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.

TUSSELIM SEDATIVO TOSSE 60 mg/ml gocce orali, soluzione non influisce su diete ipocaloriche o controllate e può essere somministrato anche a pazienti diabetici.

TUSSELIM SEDATIVO TOSSE 60 mg/ml gocce orali, soluzione non contiene glutine; pertanto può essere somministrato a pazienti affetti da celiachia.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene metil paraidrossibenzoato, che può causare reazioni allergiche (anche ritardate), tipo la dermatite da contatto e raramente reazioni immediate con manifestazione di orticaria e broncospasmo.

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 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Dagli studi clinici non risulta alcuna interazione con farmaci usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β 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 paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). 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 paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati") 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 non conosciuta) 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, vertigini, 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.

Patologie epatobiliari

Epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Orticaria, eritema, esantema, prurito, angioedema, reazioni della cute, glossite e stomatite aftosa, 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

È 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.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti indesiderati 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. 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 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 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 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

Flacone in vetro ambrato tipo III, munito di contagocce in polietilene e tappo con chiusura a prova di bambino in polipropilene, capacità 35 ml, contenente 30 ml di soluzione.

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

FARMITALIA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.R.L.

VIALE ALCIDE DE GASPERI, 165/B, 95127 – CATANIA

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

AIC n. 039515010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TUSSELM SEDATIVO TOSSE 30 mg/5 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono

Principio attivo: levodropropizina 600 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio eparaidrossibenzoati

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. 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 età 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 "Gravidanza e allattamento").

Non somministrare a bambini di età 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 "Interazioni").

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.

TUSSELIM SEDATIVO TOSSE sciroppo non contiene glutine; pertanto può essere somministrato a pazienti affetti da celiachia.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 4 g di saccarosio per dose (10 ml): i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Da tenere in considerazione per la somministrazione a soggetti affetti da diabete mellito.

Il medicinale contiene metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato, i quali possono causare reazioni allergiche (anche ritardate), tipo la dermatite da contatto e raramente reazioni immediate con manifestazione di orticaria e broncospasmo.

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 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Dagli studi clinici non risulta alcuna interazione con farmaci usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β 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 paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). 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 paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"), 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 non conosciuta) 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, vertigini, 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.

Patologie epatobiliari

Epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Orticaria, eritema, esantema, prurito, angioedema, reazioni della cute, glossite e stomatite aftosa, epidermolisi.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza degli arti inferiori.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere generale, edema generalizzato, astenia.

Popolazione pediatrica

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti indesiderati 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. 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 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 oxtremorina 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 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-idrossilevodropropizina 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 ciliegia, 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 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.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmitalia s.r.l.

Viale Alcide De Gasperi 165/B – 95127 Catania

Tel. 095/ 371122

Fax. 095/ 384539

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

AIC n. 039515022

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

Data prima autorizzazione: 28/04/2011

Data Rinnovo: 22/07/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco