RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Destrometorfano bromidrato FederFARMA.CO 30mg/10ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 ml di sciroppo contengono

Principio attivo: destrometorfano bromidrato 30 mg

Eccipienti con effetti noti:
alcool etilico, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L'intervallo di dose generalmente consigliato varia da 10 mg (un cucchiaino da caffè corrispondente a circa 3 ml) a 20 mg (2 cucchiaini da caffè corrispondenti complessivamente a circa 6 ml) ogni 6 ore. La dose massima giornaliera raggiungibile nelle 24 ore è di 80 mg.

Bambini fino a 12 anni
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;

- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.

Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano. Si raccomanda di prestare particolare attenzione con adolescenti e giovani adulti, nonché con pazienti con una storia di abuso di farmaci o sostanze psicoattive.

I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.

Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.).

Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri sintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.

Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.

Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l'uso di alcool (vedere paragrafo 4.5).

Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica, nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.

Il destrometorfano è metabolizzato dal citocromo epatico P450 2D6. L'attività di questo enzima è geneticamente determinata. Circa il 10% della popolazione è un metabolizzatore lento per il CYP2D6. In metabolizzatori lenti e pazienti con uso concomitante di inibitori del CYP2D6 possono manifestarsi effetti esagerati e/o prolungati del destrometorfano. È necessario pertanto prestare attenzione in pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 o che utilizzano inibitori del CYP2D6 (vedere anche paragrafo 4.5).

<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti:</u>

Questo medicinale contiene fino a 300 mg di etanolo (alcool) per dose.
Questo medicinale contiene paraidrossibenzoati (metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

<u>Farmaci inibitori delle MAO</u>

La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può., infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica, caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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

risposta riflessae rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco ed alla morte.

Linezolid e sibutramina

Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito, della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.

Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale

La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.

Inibitori del CYP2D6

Il destrometorfano è metabolizzato dal CYP2D6 e ha un ampio metabolismo di primo passaggio. L'uso concomitante di potenti inibitori dell'enzima CYP2D6 può aumentare le concentrazioni di destrometorfano nel corpo a livelli di molte volte superiori al valore normale. Ciò aumenta il rischio per il paziente di effetti tossici del destrometorfano (agitazione, confusione, tremore, insonnia, diarrea e depressione respiratoria) e di sviluppo della sindrome da serotonina. Potenti inibitori del CYP2D6 sono fluoxetina, paroxetina, chinidina e terbinafina. In uso concomitante con la chinidina, le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano sono aumentate fino a 20 volte, con conseguente aumento degli effetti avversi sul sistema nervoso centrale dell'agente. Anche amiodarone, flecainide e propafenone, sertralina, bupropione, metadone, cinacalcet, aloperidolo, perfenzaina e tioridazina hanno effetti simili sul metabolismo del destrometorfano. Se è necessario l'uso concomitante degli inibitori del CYP2D6 e del destrometorfano, il paziente deve essere monitorato e potrebbe essere necessario ridurre la dose di destrometorfano.

Altri farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono cimetidina e ritonavir.

Farmaci secretolitici

Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I risultati degli studi epidemiologici su un campione limitato di popolazione non hanno indicato un aumento della frequenza delle malformazioni nei bambini che sono stati esposti a destrometorfano bromidrato durante il periodo prenatale. Tuttavia, questi studi non documentano adeguatamente il periodo e la durata del trattamento con destrometorfano bromidrato.

Gli studi di tossicità riproduttiva sugli animali non indicano per il destrometorfano bromidrato un potenziale rischio per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).

Destrometorfano bromidrato non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza; inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano bromidrato, anche per brevi periodi, può causare depressione respiratoria nei neonati, nei mesi successivi il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi. Poiché non è nota l'escrezione del farmaco nel latte materno e non può essere escluso un effetto di

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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).

depressione respiratoria sul neonato, destrometorfano bromidrato è controindicato durante l'allattamento.

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

Il destrometorfano può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica di MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso

Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile. Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici

Psicosi, allucinazioni.

Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendenza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario

Diabete mellito.

Patologie gastrointestinali

Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

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.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.

In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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

Terapia
In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano bromidrato sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.

Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.

Non somministrare emetici ad azione centrale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sedativo della tosse, codice ATC: R05DA09
Il destrometorfano bromidrato è lo stereoisomero del 3-metossi levorfanolo, una sostanza oppioide.

Esso possiede un'azione depressiva dei centri midollari della tosse, causandone un innalzamento della soglia di comparsa. Pertanto, il destrometorfano bromidrato ha un'azione antitussiva centrale. Alle dosi consigliate non possiede le proprietà tipiche delle sostanze oppioidi, quali: analgesia, depressione respiratoria, dipendenza e tolleranza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il destrometorfano bromidrato, dopo somministrazione orale, è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale.
Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 2 ore. La sua azione si manifesta in 0,5-1 ora dopo la somministrazione e si protrae per circa sei ore.

Distribuzione
Studi su animali hanno dimostrato che il destrometorfano bromidrato viene captato e si concentra nei tessuti corticali.

Metabolismo
Il destrometorfano subisce un metabolismo di primo passaggio rapido ed esteso nel fegato dopo la somministrazione orale. L'O-demetilazione (CYD2D6) geneticamente controllata è il principale determinante della farmacocinetica del destrometorfano in volontari umani. Risulta esistano fenotipi distinti per questo processo di ossidazione, con conseguente farmacocinetica altamente variabile tra i soggetti. Il destrometorfano non metabolizzato e i tre metaboliti del morfinano demetilati, destrorfano (noto anche come 3-idrossi-N-metilmorfinano), 3-idrossimorfinano e 3-metossimorfinano, sono stati identificati come prodotti coniugati nelle urine. Il destrorfano, che ha anche un'azione antitosse, è il principale metabolita. In alcuni soggetti, il metabolismo procede più lentamente e nel sangue e nelle urine predomina il destrometorfano invariato.
Altri metaboliti sono la 3-metossimorfina e la 3-idrossimorfina.
Poiché il CYP2D6 è un enzima polimorfo, il metabolismo del destrometorfano dipende dal genotipo degli individui. La frequenza del fenotipo che presenta una ridotta attività del CYP 2D6 varia tra i diversi gruppi etnici dall'1 al 10%.

Eliminazione
Il destrometorfano bromidrato viene escreto principalmente come molecola immodificata o come vari metaboliti demetilati dai reni. Meno dell'1% è eliminato con le feci.
L'emivita di eliminazione plasmatica è compresa normalmente tra 1 e 2 ore. Questo periodo può estendersi fino a 45 ore se è coinvolto un metabolismo del CYP2D6 anomalo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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).

Tossicità cronica e sub cronica
Studi di tossicità cronica e subcronica, con somministrazioni ripetute, effettuati nei cani e nei ratti non hanno evidenziato alcun effetto tossico indotto dal farmaco.

Potenziale mutageno e oncogeno
Il destrometorfano bromidrato non è stato adeguatamente studiato in relazione al suo potenziale mutageno. Il test di Ames è risultato negativo, pertanto il potenziale mutageno non può essere adeguatamente valutato. Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per determinare il potenziale oncogeno.

Tossicità riproduttiva
Sono stati condotti studi per valutare gli effetti tossici del destrometorfano bromidrato sulla capacità riproduttiva dei ratti e dei conigli. La fertilità dei ratti (maschio e femmina) non è stata alterata somministrando dosi di 50mg/kg per peso corporeo al giorno. Embrioni di ratti e giovani animali non hanno mostrato effetti indesiderati attribuibili al farmaco. Il destrometorfano bromidrato non ha effetti embriotossici nel ratto a dosi di 50mg/kg per peso corporeo al giorno.
Al contrario, uno studio condotto sugli embrioni di pollo ha rilevato che il destrometorfano bromidrato è risultato letale per più della metà degli embrioni esposti e che ha causato malformazioni nel 16% dei pulcini sopravvissuti. Le malformazioni principali rilevate hanno interessato la cresta neurale e il tubo neurale. Tuttavia, non è chiaro se tali risultati possano avere una rilevanza per la gravidanza umana, a causa delle numerose differenze tra la gestazione dei mammiferi e il sistema chiuso costituito da un uovo di pollo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool etilico, glicerina tit, saccarosio extrafine, aroma fragola, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone color ambra in vetro con tappo con chiusura a prova di bambino.
1 Flacone da 150 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

FederFARMA.CO - Distribuzione e Servizi in Farmacia S.p.A.
Via Aldo Moro, 11
20080 – Carpiano (MI)

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 030261010

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/11/1993 - 03/06/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017

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).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Destrometorfano bromidrato FederFARMA.CO 15 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
1 ml di soluzione contiene:
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 15 mg
(1 ml corrisponde a 20 gocce)

Eccipienti con effetti noti:
alcool etilico, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, glicole propilenico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L'intervallo di dose generalmente consigliato varia da 10 mg (circa 14 gocce) a 20 mg (circa 28 gocce) ogni 6 ore.
La dose massima raggiungibile nelle 24 ore è di 80 mg (circa 110 gocce).
Bambini fino a 12 anni
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;
- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.
Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano. Si raccomanda di prestare particolare attenzione con adolescenti e giovani adulti, nonché con pazienti con una storia di abuso di farmaci o sostanze psicoattive.
I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.
Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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

Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri stintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.
Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse né quando la tosse è accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.
Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l'uso di alcool (vedere paragrafo 4.5).
Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.
Il destrometorfano è metabolizzato dal citocromo epatico P450 2D6. L'attività di questo enzima è geneticamente determinata. Circa il 10% della popolazione è un metabolizzatore lento per il CYP2D6. In metabolizzatori lenti e pazienti con uso concomitante di inibitori del CYP2D6 possono manifestarsi effetti esagerati e/o prolungati del destrometorfano. È necessario pertanto prestare attenzione in pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 o che utilizzano inibitori del CYP2D6 (vedere anche paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Questo medicinale contiene fino a 140 mg di etanolo (alcool) per dose.

Questo medicinale contiene paraidrossibenzoati (metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene glicole propilenico che può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Farmaci inibitori delle MAO
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può, infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Linezolid e sibutramina
Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.

Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.

Inibitori del CYP2D6
Il destrometorfano è metabolizzato dal CYP2D6 e ha un ampio metabolismo di primo passaggio. L'uso concomitante di potenti inibitori dell'enzima CYP2D6 può aumentare le concentrazioni di destrometorfano nel corpo a livelli di molte volte superiori al valore normale. Ciò aumenta il rischio per il paziente di effetti tossici del destrometorfano (agitazione, confusione, tremore, insonnia, diarrea e depressione respiratoria) e di sviluppo della sindrome da serotonina. Potenti inibitori del CYP2D6 sono fluoxetina, paroxetina, chinidina e terbinafina. In uso concomitante con la chinidina, le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano sono aumentate fino a 20 volte, con conseguente aumento degli effetti avversi sul sistema nervoso centrale dell'agente. Anche amiodarone, flecainide e propafenone, sertralina, bupropione, metadone, cinacalcet, aloperidolo, perfenzaina e tioridazina hanno effetti simili sul metabolismo del destrometorfano. Se è necessario l'uso concomitante degli inibitori del CYP2D6 e del destrometorfano, il paziente deve essere monitorato e potrebbe essere necessario ridurre la dose di destrometorfano.
Altri farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono cimetidina e ritonavir.

Farmaci secretolitici

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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).

Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.

Succo di pompelmo
Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
I risultati degli studi epidemiologici su un campione limitato di popolazione non hanno indicato un aumento della frequenza delle malformazioni nei bambini che sono stati esposti a destrometorfano bromidrato durante il periodo prenatale. Tuttavia, questi studi non documentano adeguatamente il periodo e la durata del trattamento con destrometorfano bromidrato.

Gli studi di tossicità riproduttiva sugli animali non indicano per il destrometorfano bromidrato un potenziale rischio per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza; inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano bromidrato, anche per brevi periodi, può causare depressione respiratoria nei neonati, nei mesi successivi il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi. Poiché non è nota l'escrezione del farmaco nel latte materno e non può essere escluso un effetto di depressione respiratoria sul neonato, destrometorfano bromidrato è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il destrometorfano bromidrato può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso
Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile.
Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici
Psicosi, allucinazioni.
Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendenza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni anafilattiche e anafilattoidi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Iperpiressia e ipertermia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Daibete mellito.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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

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.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.
In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.

Terapia

In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.
Non somministrare emetici ad azione centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sedativo della tosse, codice ATC: R05DA09
Il destrometorfano bromidrato è lo stereoisomero destrogiro del 3-metossi levorfanolo, una sostanza oppioide.
Esso possiede un'azione depressiva dei centri midollari della tosse, causandone un innalzamento della soglia di comparsa. Pertanto, il destrometorfano bromidrato ha un'azione antitussiva centrale. Alle dosi consigliate non possiede le proprietà tipiche delle sostanze oppioidi, quali: analgesia, depressione respiratoria, dipendenza e tolleranza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il destrometorfano bromidrato, dopo somministrazione orale, è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale.
Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 2 ore. La sua azione si manifesta in 0,5-1 ora dopo la somministrazione e si protrae per circa sei ore.

Distribuzione

Studi su animali hanno dimostrato che il destrometorfano bromidrato viene captato e si concentra nei tessuti corticali.

Metabolismo

Il destrometorfano subisce un metabolismo di primo passaggio rapido ed esteso nel fegato dopo la somministrazione orale. L'O-demetilazione (CYD2D6) geneticamente controllata è il principale determinante della farmacocinetica del destrometorfano in volontari umani. Risulta esistano fenotipi distinti per questo processo di ossidazione, con conseguente farmacocinetica altamente variabile tra i soggetti. Il destrometorfano non metabolizzato e i tre metaboliti del morfinano demetilati, destrorfano (noto anche come 3-idrossi-N-metilmorfinano), 3-idrossimorfinano e 3-metossimorfinano, sono stati identificati come prodotti coniugati nelle urine. Il destrorfano, che ha anche un'azione antitosse, è il principale metabolita. In alcuni soggetti, il metabolismo procede più lentamente e nel sangue e nelle urine predomina il destrometorfano invariato.
Altri metaboliti sono la 3-metossimorfina e la 3-idrossimorfina.
Poiché il CYP2D6 è un enzima polimorfo, il metabolismo del destrometorfano dipende dal genotipo degli individui. La frequenza del fenotipo che presenta una ridotta attività del CYP 2D6 varia tra i diversi gruppi etnici dall'1 al 10%.

Eliminazione

Il destrometorfano bromidrato viene escreto principalmente come molecola immodificata o come vari metaboliti demetilati dai reni. Meno dell'1% è eliminato con le feci L'emivita di eliminazione plasmatica è compresa normalmente tra 1 e 2 ore. Questo periodo può estendersi fino a 45 ore se è coinvolto un metabolismo del CYP2D6 anomalo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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

Tossicità cronica e subcronica
Studi di tossicità cronica e subcronica, con somministrazioni ripetute, effettuati nei cani e nei ratti non hanno evidenziato alcun effetto tossico indotto dal farmaco.
Potenziale mutageno e oncogeno
Il destrometorfano bromidrato non è stato adeguatamente studiato in relazione al suo potenziale mutageno. Il test di Ames è risultato negativo, pertanto il potenziale mutageno non può essere adeguatamente valutato. Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per determinare il potenziale oncogeno.
Tossicità riproduttiva
Sono stati condotti studi per valutare gli effetti tossici del destrometorfano bromidrato sulla capacità riproduttiva dei ratti e dei conigli. La fertilità dei ratti (maschio e femmina) non è stata alterata somministrando dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno. Embrioni di ratti e giovani animali non hanno mostrato effetti indesiderati attribuibili al farmaco. Il destrometorfano bromidrato non ha effetti embriotossici nel ratto a dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno.
Al contrario, uno studio condotto sugli embrioni di pollo ha rilevato che il destrometorfano bromidrato è risultato letale per più della metà degli embrioni esposti e che ha causato malformazioni nel 16% dei pulcini sopravvissuti. Le malformazioni principali rilevate hanno interessato la cresta neurale e il tubo neurale. Tuttavia, non è chiaro se tali risultati possano avere una rilevanza per la gravidanza umana, a causa delle numerose differenze tra la gestazione dei mammiferi e il sistema chiuso costituito da un uovo di pollo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

glicole propilenico, alcool etilico, poliossietilene(20), sorbitan monolaurato, acido citrico, aroma fragola, saccarina sodica, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone color ambra in vetro con tappo con chiusura a prova di bambino.
1 Flacone da 20 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

FederFARMA.CO - Distribuzione e Servizi in Farmacia S.p.A.
Via Aldo Moro, 11
20080 – Carpiano (MI)

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

AIC 030261034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/11/1993 - 03/06/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2017
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