

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nirolex Tosse Secca 30 mg/10 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: destrometorfano bromidrato 30 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio e sodio benzoato (E 211).

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

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 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;
- 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 segnalati casi di abuso e dipendenza da destrometorfano. Si raccomanda cautela particolarmente per adolescenti e giovani adulti, nonché in pazienti con un'anamnesi di abuso di droghe 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 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 destrometorfano bromidrato con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica, e nei soggetti 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 metabolizza lentamente 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).

Rischio dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse:

L'uso concomitante di Nirolex Tosse Secca e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Nirolex Tosse Secca in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da serotonina

Effetti serotoninergici, incluso lo sviluppo di una sindrome da serotonina potenzialmente letale, sono stati segnalati per destrometorfano con somministrazione concomitante di agenti serotoninergici, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (tra cui gli inibitori della monoammino-ossidasi [monoamine oxidase inhibitors, MAOI]) e gli inibitori del CYP2D6.

La sindrome da serotonina può includere variazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Qualora si sospetti una sindrome da serotonina, il trattamento con Nirolex Tosse Secca dovrà essere interrotto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 5,5 g di saccarosio per 10 ml: da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. 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.

Questo medicinale contiene 4,5 mg di sodio benzoato per dose minima di 10 mg (equivalente a 3 ml e 36 mg per dose massima giornaliera di 80 mg (equivalente a 24 ml).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera di 80 mg (equivalente a 24 ml), cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

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.

Medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse:

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci inibitori del citocromo 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. Occorre tenere in considerazione che tale effetto può manifestarsi anche se l'assunzione del farmaco inibitore del citocromo P450-2D6 è avvenuta di recente e non necessariamente in maniera contemporanea allo sciroppo di destrometorfano bromidrato.

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, perfenazina 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.

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).

Gravidanza

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.

Allattamento

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

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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Il sovradosaggio di destrometorfano può essere associato a nausea, vomito, distonia, agitazione, confusione, sonnolenza, stupore, nistagmo, cardi tossicità (tachicardia, ECG anormale incluso il prolungamento dell'intervallo QTc), atassia, psicosi tossica con allucinazioni visive, ipereccitabilità, eccitazione, aumento del tono muscolare e ipotensione.

In casi di sovradosaggio massivo, si possono osservare i seguenti sintomi: coma, ritenzione urinaria, depressione respiratoria, convulsioni.

Gestione-Il carbone attivo può essere somministrato a pazienti asintomatici che hanno ingerito sovradosaggi di destrometorfano nell'ora precedente.

-Per i pazienti che hanno ingerito destrometorfano e sono sedati o comatosi, si può prendere in considerazione naloxone, nelle dosi usuali per il trattamento del sovradosaggio da oppioidi. Possono essere utilizzate benzodiazepine per le convulsioni e benzodiazepine e misure di raffreddamento esterno per l'ipertermia da sindrome da serotonina.

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. . 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.

Biotrasformazione

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 destrorfanone, 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.

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

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

Saccarosio, glicerolo, sodio benzoato (E 211), acido citrico, sodio citrato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

60 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone ben chiuso, al riparo da fonti di calore.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro 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

Almus S.r.l. - Via Cesarea 11/10 - 16121 Genova

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029741030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Novembre 1993

Data del rinnovo più recente: 22 Luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco