RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Destrometorfano bromidrato Farmakopea 30 mg/10 ml sciroppo

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 ml di sciroppo contengono:
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 30 mg
Eccipienti: alcool etilico, saccarosio, metile p-idrossibenzoato

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 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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 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). 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.
Sono stati riportati 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 farmaci o sostanze psicoattive.
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 stintomi 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>Rischio associato all'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:</u>

L'uso concomitante di Destrometorfano bromidrato Farmakopea e di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Destrometorfano bromidrato Farmakopea in concomitanza con farmaci sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere monitorati con attenzione per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e i loro assistenti sanitari di verificare la comparsa di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

<u>Sindrome da serotonina</u>
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 autonomica, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali. Qualora si

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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

sospetti una sindrome da serotonina, il trattamento con Destrometorfano Bromidrato Farmakopea dovrà essere interrotto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
Destrometorfano Bromidrato Farmakopea 30 mg/10 ml sciroppo contiene:
- 2,1g di saccarosio per dose. 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;
- etanolo (alcool). Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia;
- metile p-idrossibenzoato (E218): può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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 influenzano 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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

Farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati
La somministrazione concomitante di oppioidi con farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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

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 all'indirizzo 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, cardiotossicità (tachicardia, ECG anormale incluso il prolungamento dell'intervallo QTc), atassia, psicosi tossica con allucinazioni visive, ipereccitabilità.
In caso di sovradosaggio massivo, si possono osservare i seguenti sintomi: coma, depressione respiratoria, convulsioni, ritenzione urinaria.

Gestione:
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.
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. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano bromidrato sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Possono essere utilizzate benzodiazepine per le convulsioni e benzodiazepine e misure di raffreddamento esterno per l'ipertermia da sindrome da serotonina.
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 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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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, 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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).

Alcool etilico, glicerolo, saccarosio, sodio citrato, acido citrico anidro, metile p-idrossibenzoato, olio essenziale anice badiana, polisorbato 20, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone ben chiuso e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sciroppo in flacone di vetro da 150 ml con chiusura di sicurezza a prova di bambino con sigillo, confezionato in astuccio.

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

Farmakopea S.p.A., Via Aldo Moro, 11 – 20080 Carpiano (MI).

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 030490015

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Dicembre 1993.
Ultimo rinnovo dell'autorizzazione: Dicembre 2008

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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 Farmakopea 15 mg/ml gocce orali, soluzione.

2) COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene:
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 15 mg

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;
- 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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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 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). 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.
Sono stati riportati 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 farmaci o sostanze psicoattive.
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 stintomi 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).

Rischio associato all'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di Destrometorfano bromidrato Farmakopea e di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Destrometorfano bromidrato Farmakopea in concomitanza con farmaci sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere monitorati con attenzione per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e i loro assistenti sanitari di verificare la comparsa di 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 autonomica, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali. Qualora si sospetti una sindrome da serotonina, il trattamento con Destrometorfano Bromidrato Farmakopea dovrà essere interrotto.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
Destrometorfano Bromidrato Farmakopea 15 mg/ml gocce orali contiene:
- etanolo (alcool). Può essere dannoso per gli alcolisti
Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia;
- metile e propile p-idrossibenzoato (E218): possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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 influenzano 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.

Farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati
La somministrazione concomitante di oppioidi con farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Succo di pompelmo

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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 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
Diabete mellito.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
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 e segni:
Il sovradosaggio di destrometorfano può essere associato a nausea, vomito, distonia, agitazione, confusione, sonnolenza, stupore, nistagmo, cardiotossicità (tachicardia, ECG anormale incluso il prolungamento dell'intervallo QTc), atassia, psicosi tossica con allucinazioni visive, ipereccitabilità.
In caso di sovradosaggio massivo, si possono osservare i seguenti sintomi: coma, depressione respiratoria, convulsioni, ritenzione urinaria.

Gestione:
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.
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. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano bromidrato sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Possono essere utilizzate benzodiazepine per le convulsioni e benzodiazepine e misure di raffreddamento esterno per l'ipertermia da sindrome da serotonina.
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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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

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.

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

Acido citrico anidro, glicole propilenico, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, fragola essenza, saccarina sadica, alcool etilico, acqua depurata.

6.2) Incompatibilità

Non pertinente.

6.3) Periodo di validità

5 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4) Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone ben chiuso e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5) Natura e contenuto del contenitore

Gocce orali, soluzione in flacone di vetro da 20 ml con chiusura di sicurezza a prova di bambino con sigillo, confezionato in astuccio.

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

Farmakopea S.p.A. Via Aldo Moro, 11 – 20080 Carpiano (MI).

8) NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 030490027

9) DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Dicembre 1993.
Ultimo rinnovo dell'autorizzazione: Dicembre 2008.

10) DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/03/2022
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).