

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisomucil Tosse Sedativo 15 mg / 5 ml sciroppo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml contengono:

*Principio attivo:*

destrometorfano bromidrato 0,3 g

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, sorbitolo, metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della tosse.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti sopra i 15 anni: 5-10 ml di sciroppo (equivalenti a 15-30 mg di destrometorfano), 3-4 volte al giorno (rispettando un intervallo minimo di 6-8 ore tra due somministrazioni). La dose massima giornaliera è di 40 ml di sciroppo (equivalenti a 120 mg di destrometorfano).

Bambini e adolescenti dai 6 ai 15 anni: 2,5-5 ml di sciroppo (equivalenti a 7,5-15 mg di destrometorfano) 3 volte al giorno. (rispettando un intervallo minimo di 8 ore tra due somministrazioni). La dose massima giornaliera è di 15 ml di sciroppo (equivalenti a 45 mg di destrometorfano).

Il dosaggio deve essere dimezzato per pazienti anziani o in caso di insufficienza renale e/o epatica, specialmente nei pazienti con compromissione severa. La dose può eventualmente essere aumentata in funzione della tollerabilità e delle necessità o può essere aumentato l'intervallo tra le dosi (vedere par. 4.4).

Usare il cucchiaino dosatore per la somministrazione del medicinale.

Il medicinale va somministrato preferibilmente dopo i pasti.

Usare il medicinale non diluito.

Non superare le dosi consigliate.

#### 4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Lisomucil Tosse Sedativo sciroppo è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento.

Il medicinale è controindicato:

- nei pazienti con asma bronchiale,
- nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria,
- in caso di trattamento contemporaneo o nelle due settimane successive a terapia con medicinali antidepressivi tipo MAO inibitori (MAOI).

È controindicata l'assunzione di alcool durante la terapia.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Prima di iniziare un trattamento per la tosse, se ne dovrebbero studiare le cause che richiedono un trattamento eziologico specifico.

Non usare per trattamenti prolungati oltre i 5-7 giorni: dopo tale periodo di trattamento alla dose abituale senza risultati apprezzabili, la dose non deve essere aumentata ma si deve consultare il medico.

Il destrometorfano non è raccomandato per la soppressione della tosse cronica.

La tosse produttiva, essendo un fattore essenziale di difesa broncopolmonare, non dovrebbe essere soppressa. Di conseguenza, l'uso concomitante di un medicinale espettorante o mucolitico per il trattamento della tosse non è razionale.

Somministrare con cautela nei soggetti con alterata funzionalità epatica e/o renale.

Per i pazienti anziani e in caso di insufficienza epatica e / o insufficienza renale, specialmente nei pazienti con compromissione severa, la dose iniziale deve essere ridotta del 50% (oppure può essere aumentato l'intervallo tra le dosi) e può eventualmente essere aumentata in funzione della tollerabilità e delle necessità (vedere par. 4.2).

Lisomucil Tosse Sedativo contiene saccarosio e sorbitolo, di ciò si tenga conto in caso di diabete e di diete ipocaloriche.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di sucrali-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Il medicinale contiene metile e propile para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche anche ritardate.

Il destrometorfano può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica.

Sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano. Si raccomanda di prestare particolare attenzione con adolescenti, giovani adulti e bambini, nonché con pazienti con una storia di alcolismo, di abuso di farmaci o sostanze psicoattive.

I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere Lisomucil Tosse Sedativo per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.

Non si devono consumare bevande alcoliche quando si assume destrometorfano. Il destrometorfano, infatti, potenzia l'effetto inibitorio dell'alcol sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

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).

L'uso concomitante di destrometorfano e inibitori CYP2D6 può aumentare e prolungare gli effetti del

destrometorfano (vedere paragrafo 4.5).

Il destrometorfano deve essere utilizzato con cautela in pazienti che prendono farmaci serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI) o gli antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda la supervisione del medico per l'uso nei bambini tra i 6 e i 12 anni.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il destrometorfano può aumentare il rischio di intossicazione da serotonina (sindrome serotoninergica), soprattutto se assunto con altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) o gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI).

In particolare il pretrattamento o il trattamento concomitante con farmaci che incidono sul metabolismo della serotonina, come gli antidepressivi del tipo IMAO, può determinare lo sviluppo della sindrome serotoninergica, con sintomi caratteristici come iperattività psicomotoria, iperattività autonoma e alterazioni dello stato mentale.

- L'associazione di farmaci contenenti inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) e destrometorfano può essere letale, con la comparsa di rigidità muscolare, iperpiressia, ipereccitabilità, apnea e laringospasmo.

Alcool: la ridotta vigilanza può essere pericolosa per la guida di veicoli o l'uso di macchinari. Il consumo di bevande alcoliche deve essere evitato durante il trattamento, per il rischio di aumento dell'effetto sedativo del destrometorfano (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Interazioni che devono essere prese in considerazione:

- Altre sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale (analgesici oppioidi, alcuni antidepressivi, antistaminici anti H1-, barbiturici, benzodiazepine, clonidina e prodotti correlati, farmaci ipnotici, neurolettici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine): potenziamento della depressione del sistema nervoso centrale. Una ridotta vigilanza può essere pericolosa per la guida di veicoli o l'uso di macchinari.
- Altri derivati della morfina (analgesici o sedativi della tosse): depressione respiratoria (potenziamento degli effetti depressivi dei derivati della morfina), soprattutto nel paziente anziano.
- Farmaci nel cui metabolismo interviene il citocromo CYP 2D6
- 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, 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 le dosi di destrometorfano.
- Possibile interazione con fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, amiodarone, chinidina e aloperidolo. È stato confermato che la fluoxetina può inibire il metabolismo del destrometorfano e di conseguenza costituisce un rischio di intossicazione morfino-simile. La reazione inversa è anche possibile con il rischio di insorgenza di una sindrome serotoninergica (confusione mentale, agitazione, iperreflessia, ipertermia, sudorazione, mioclonie).

Se il destrometorfano viene utilizzato in combinazione con mucolitici in pazienti con preesistenti malattie delle vie respiratorie, quali fibrosi cistica e bronchiectasia, affetti da ipersecrezione di muco, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un (grave) accumulo di muco. In questi casi, pertanto, il trattamento antitussivo con destrometorfano deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e con particolare cautela.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

Il destrometorfano non è teratogeno: studi prospettici in un numero limitato di donne non hanno mostrato un rischio teratogeno.

Al termine della gravidanza la somministrazione di destrometorfano alla madre, anche se solo per un breve periodo, può causare il fenomeno di depressione respiratoria nel neonato. La somministrazione cronica di destrometorfano durante gli ultimi 3 mesi di gravidanza può essere la causa dei sintomi di astinenza nel neonato.

L'uso del medicinale è controindicato nelle donne in gravidanza (vedere par. 4.3).

##### Allattamento

Il destrometorfano è escreto nel latte materno. Alcuni casi di ipotonia e pause respiratorie sono state descritte nei neonati dopo che la madre aveva preso altri farmaci anti-tosse ad azione centrale a dosi superiori a quelle terapeutiche. Dal momento che non si può escludere un effetto depressivo respiratorio sul neonato, questo medicinale è controindicato durante l'allattamento (vedere par. 4.3).

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

Lisomucil Tosse Sedativo può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Anche se utilizzato come raccomandato, questo medicinale può dare leggera sonnolenza o capogiri ed alterare i tempi di reazione: di ciò devono tenere conto coloro che potrebbero condurre autoveicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza. Tale rischio è aumentato in caso di assunzione contemporanea di alcool.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta le reazioni avverse che possono verificarsi.

Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ; inclusi casi isolati), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	prurito
	Non nota	eruzione cutanea
Patologie dell'occhio	Non nota	midriasi (in seguito all'assunzione di dosi elevate)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	nausea, vomito, costipazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	sonnolenza, capogiro
	Non nota	disartria, nistagmo, distonia (specialmente nei bambini), agitazione (in seguito all'assunzione di dosi elevate)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	vertigine
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	ipersensibilità, reazione anafilattica, angioedema,

		orticaria, eruzione fissa da farmaci, broncospasmo
Disturbi psichiatrici	Comune	stato confusionale
	Molto raro	abuso e dipendenza da destrometorfano
	Non nota	allucinazione, disturbo psicotico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	affaticamento

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## 4.9 Sovradosaggio

### **Segni e sintomi di sovradosaggio:**

In caso di sovradosaggio, possono verificarsi effetti avversi noti, con maggior frequenza e severità: orticaria, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, capogiro, vertigine, affaticamento, sonnolenza e allucinazioni. Con l'aumento del sovradosaggio, l'irrequietezza e l'eccitabilità possono evolvere in agitazione.

Come segno di un'intossicazione severa possono manifestarsi sintomi come alterazione dell'attenzione e riduzione del livello di coscienza fino al coma, alterazioni dell'umore quali disforia ed euforia, disturbi psicotici come disorientamento e delirio fino a stati confusionali o paranoidi, tono muscolare aumentato, atassia, disartria, nistagmo e disturbi visivi, così come depressione respiratoria, alterazioni della pressione arteriosa e tachicardia.

La sindrome serotoninergica è stata riportata nel contesto di sovradosaggio da destrometorfano. Sono stati riportati casi con esito fatale a seguito di combinazione di sovradosaggio di destrometorfano e altri farmaci (avvelenamento da associazione).

#### *Intossicazione acuta:*

Con l'assunzione di dosi più alte di quanto raccomandato (da 20 a 50 mg al giorno nei bambini da 6 a 15 anni; da 60 a 120 mg negli adulti) possono verificarsi disturbi come nausea, vomito, agitazione, confusione, sonnolenza, midriasi e nervosismo.

L'ingestione accidentale di dosi massicce può provocare coma, depressione respiratoria e convulsioni.

#### *Intossicazione cronica:*

Una intossicazione da bromuri è possibile con l'uso cronico di sali di bromuro di destrometorfano.

### **Trattamento:**

In caso di grave sovradosaggio è necessaria l'ospedalizzazione ed il trattamento sintomatologico.

Lavanda gastrica e somministrazione di carbone vegetale e:

- In caso di depressione respiratoria:  
prestare assistenza respiratoria e somministrare naloxone (le dosi variano molto da un'intossicazione ad un'altra):

*Adulti:* da 0,4 mg a 2 mg somministrati endovena. Se necessario la dose iniziale può essere ripetuta ogni 2 o 3 minuti fino ad un massimo di 10 mg.

*Bambini*: la dose iniziale solitamente è pari a 10 microgrammi per kg di peso corporeo, se necessario seguita da una dose di 100 microgrammi per kg.

- In caso di convulsioni:

Somministrare benzodiazepine: endovena negli adulti e nei bambini più grandi; intrarettale nei bambini più piccoli.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: broncopolmonari: sedativi della tosse, codice ATC: R05DA09.

Il destrometorfano bromidrato è un alcaloide di tipo morfino che agisce sul centro della tosse innalzandone la soglia di eccitazione agli stimoli tossigeni; alle dosi terapeutiche è privo di effetti analgesici, euforizzanti o narcotici. A forti dosi può provocare depressione respiratoria.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il destrometorfano bromidrato è ben assorbito a livello del tratto gastrointestinale; il massimo livello plasmatico si ottiene dopo 1-2 ore dalla somministrazione; il destrometorfano viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato quasi esclusivamente per via renale immodificato o come metabolita demetilato. Il destrometorfano subisce un metabolismo di primo passaggio rapido ed esteso nel fegato dopo la somministrazione orale. L'O-demetilazione (CYP2D6) 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 morfino demetilati, destrorfano (noto anche come 3-idrossi-N-metilmorfino), 3-idrossimorfino e 3-metossimorfino, 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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità determinata per via orale nel topo e nel ratto è compresa fra 175 e 275 mg/Kg. Le prove di tossicità cronica non hanno evidenziato alcuna azione tossica del destrometorfano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio, sorbitolo al 70%, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, aroma arancia, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Tenere il contenitore ben chiuso e al riparo dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro da 100 ml con capsula di sicurezza e cucchiaino dosatore.

#### **6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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**

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/b - IT - 20158 Milano.

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 019396023

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

Data della prima autorizzazione: 17 Giugno 1982

Data del rinnovo più recente: 30 Maggio 2010

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisomucil Tosse Sedativo 10 mg pastiglie

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene:

*Principio attivo:*

destrometorfano bromidrato 10 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio e glucosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglie

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della tosse.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti sopra i 15 anni: 2 pastiglie 3-5 volte al giorno.

Bambini e adolescenti da 6 a 15 anni: 1 pastiglia 2-5 volte al giorno.

Sciogliere lentamente le pastiglie in bocca.

Il dosaggio deve essere dimezzato in pazienti anziani o in pazienti con insufficienza epatica e/o renale, specialmente nei pazienti con compromissione severa. La dose può eventualmente essere aumentata in funzione della tollerabilità e delle necessità, o può essere aumentato l'intervallo tra le dosi (vedere par. 4.4).

Non superare le dosi consigliate.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Lisomucil Tosse Sedativo pastiglie è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento.
- Il medicinale è controindicato in pazienti con asma bronchiale e in pazienti affetti da insufficienza respiratoria.
- È controindicata l'assunzione di alcool durante la terapia.
- Non somministrare contemporaneamente o nelle due settimane successive a terapia con medicinali antidepressivi tipo MAO inibitori.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego



Prima di iniziare un trattamento per la tosse, se ne dovrebbero studiare le cause che richiedono un trattamento eziologico specifico.

Non usare per trattamenti prolungati oltre i 5 – 7 giorni: dopo tale periodo di trattamento alla dose abituale senza risultati apprezzabili, la dose non deve essere aumentata ma si deve consultare il medico.

Il destrometorfano non è raccomandato per la soppressione della tosse cronica.

La tosse produttiva, essendo un fattore essenziale di difesa broncopolmonare, non dovrebbe essere soppressa. Di conseguenza, l'uso concomitante di un medicinale espettorante o mucolitico per il trattamento della tosse non è razionale.

Somministrare con cautela nei soggetti con alterata funzionalità epatica e/o renale.

Per i pazienti anziani e in caso di insufficienza epatica e / o insufficienza renale, specialmente nei pazienti con compromissione severa: la dose iniziale deve essere ridotta del 50% (oppure può essere aumentato l'intervallo tra le dosi) e può eventualmente essere aumentata in funzione della tollerabilità e delle necessità (vedere par. 4.2).

Lisomucil Tosse Sedativo contiene saccarosio e glucosio, di ciò si tenga conto in caso di diabete e di diete ipocaloriche. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Il destrometorfano può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica.

Sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano. Si raccomanda di prestare particolare attenzione con adolescenti, giovani adulti e bambini, nonché con pazienti con una storia di alcolismo, di abuso di farmaci o sostanze psicoattive.

I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere Lisomucil Tosse Sedativo per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.

Non si devono consumare bevande alcoliche quando si assume destrometorfano. Il destrometorfano, infatti, potenzia l'effetto inibitorio dell'alcol sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

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).

L'uso concomitante di destrometorfano e inibitori CYP2D6 può aumentare e prolungare gli effetti del destrometorfano (vedere paragrafo 4.5).

Il destrometorfano deve essere utilizzato con cautela in pazienti che prendono farmaci serotoninergici, gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI) o gli antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda la supervisione del medico per l'uso nei bambini tra i 6 e i 12 anni.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il destrometorfano può aumentare il rischio di intossicazione da serotonina (sindrome serotoninergica), soprattutto se assunto con altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) o gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI).

In particolare il pretrattamento o il trattamento concomitante con farmaci che incidono sul metabolismo della serotonina, come gli antidepressivi del tipo IMAO, può determinare lo sviluppo della sindrome serotoninergica, con sintomi caratteristici come iperattività psicomotoria, iperattività autonoma e alterazioni dello stato mentale.

- L'associazione di farmaci contenenti inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) e destrometorfano può essere letale, con la comparsa di rigidità muscolare, ipertensione, ipereccitabilità, apnea e laringospasmo.
- Alcool: la ridotta vigilanza può essere pericolosa per la guida di autoveicoli o l'uso di macchinari. Il consumo di bevande alcoliche deve essere evitato durante il trattamento, per il rischio di aumento dell'effetto sedativo del destrometorfano (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Interazioni che devono essere prese in considerazione:

- Altre sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale (analgesici oppioidi, alcuni antidepressivi, antistaminici anti H1, barbiturici, benzodiazepine, clonidina e prodotti correlati, farmaci ipnotici, neurolettici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine): potenziamento della depressione del sistema nervoso centrale. Una ridotta vigilanza può essere pericolosa per la guida di veicoli o l'uso di macchinari.
- Altri derivati della morfina (analgesici o sedativi della tosse): depressione respiratoria (potenziamento degli effetti depressivi dei derivati della morfina), soprattutto nel paziente anziano.
- Farmaci nel cui metabolismo interviene il citocromo CYP2D6.
- 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, 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.
- Possibile interazione con fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, amiodarone, chinidina e aloperidolo. È stato confermato che la fluoxetina può inibire il metabolismo del destrometorfano e di conseguenza costituisce un rischio di intossicazione morfina-simile. La reazione inversa è anche possibile con il rischio di insorgenza di una sindrome serotoninergica (confusione mentale, agitazione, iperreflessia, ipertermia, sudorazione, mioclonie).

Se il destrometorfano viene utilizzato in combinazione con mucolitici in pazienti con preesistenti malattie delle vie respiratorie, quali fibrosi cistica e bronchiectasia, affetti da ipersecrezione di muco, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un (grave) accumulo di muco. In questi casi, pertanto, il trattamento antitussivo con destrometorfano deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e con particolare cautela.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Il destrometorfano non è teratogeno: studi prospettici in un numero limitato di donne non hanno mostrato un rischio teratogeno.

Al termine della gravidanza la somministrazione di destrometorfano alla madre, anche se solo per un breve periodo, può causare il fenomeno di depressione respiratoria nel neonato. La somministrazione cronica di destrometorfano durante gli ultimi 3 mesi di gravidanza può essere la causa dei sintomi di astinenza nel neonato.

L'uso del medicinale è controindicato nelle donne in gravidanza (vedere par. 4.3).

### Allattamento

Il destrometorfano è escreto nel latte materno. Alcuni casi di ipotonia e pause respiratorie sono state descritte nei neonati dopo che la madre aveva preso altri farmaci anti-tosse ad azione centrale a dosi superiori a quelle terapeutiche. Dal momento che non si può escludere un effetto depressivo respiratorio sul neonato, questo medicinale è controindicato durante l'allattamento (vedere par. 4.3).

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

Lisomucil Tosse Sedativo può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Anche se utilizzato come raccomandato, questo medicinale può dare leggera sonnolenza o capogiri ed alterare i tempi di reazione: di ciò devono tenere conto coloro che potrebbero condurre autoveicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza. In caso di associazione con alcool tale rischio può aumentare.

## **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella seguente riporta le reazioni avverse che possono verificarsi.

Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ; inclusi casi isolati), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non nota	eruzione cutanea
Patologie dell'occhio	Non nota	midriasi (in seguito all'assunzione di dosi elevate)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	nausea, vomito, costipazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	sonnolenza, capogiro
	Non nota	disartria, nistagmo, distonia (specialmente nei bambini), agitazione (in seguito all'assunzione di dosi elevate)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	vertigine
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	ipersensibilità, reazione anafilattica, angioedema, orticaria, eruzione fissa da farmaci, broncospasmo
Disturbi psichiatrici	Comune	stato confusionale
	Molto raro	abuso e dipendenza da destrometorfano
	Non nota	allucinazione, disturbo psicotico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Comune	affaticamento

somministrazione		
------------------	--	--

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

### **Segni e sintomi di sovradosaggio:**

In caso di sovradosaggio, possono verificarsi effetti avversi noti, con maggior frequenza e severità: orticaria, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, capogiro, vertigine, affaticamento, sonnolenza e allucinazioni. Con l'aumento del sovradosaggio, l'irrequietezza e l'eccitabilità possono evolvere in agitazione.

Come segno di un'intossicazione severa possono manifestarsi sintomi come alterazione dell'attenzione e riduzione del livello di coscienza fino al coma, alterazioni dell'umore quali disforia ed euforia, linguaggio indistinto, confusione della mente, disturbi psicotici come disorientamento e delirio fino a stati confusionali o paranoidi, tono muscolare aumentato, atassia, disartria, nistagmo e disturbi visivi, così come depressione respiratoria, alterazioni della pressione arteriosa e tachicardia.

La sindrome serotoninergica è stata riportata nel contesto di sovradosaggio da destrometorfano. Sono stati riportati casi con esito fatale a seguito di combinazione di sovradosaggio di destrometorfano e altri farmaci (avvelenamento da associazione).

#### *Intossicazione acuta:*

Con l'assunzione di dosi più alte di quanto raccomandato (da 20 a 50 mg al giorno nei bambini da 6 a 15 anni; da 60 a 120 mg negli adulti) possono verificarsi disturbi come nausea, vomito, agitazione, confusione, sonnolenza, midriasi e nervosismo.

L'ingestione accidentale di dosi massicce può provocare coma, depressione respiratoria e convulsioni.

#### *Intossicazione cronica:*

Una intossicazione da bromuri è possibile con l'uso cronico di sali di bromuro di destrometorfano.

### **Trattamento:**

In caso di grave sovradosaggio è necessaria l'ospedalizzazione ed il trattamento sintomatologico.

Lavanda gastrica e somministrazione di carbone vegetale e:

#### In caso di depressione respiratoria:

prestare assistenza respiratoria e somministrare naloxone (le dosi variano molto da un'intossicazione ad un'altra):

*Adulti:* da 0,4 mg a 2 mg somministrati endovena. Se necessario la dose iniziale può essere ripetuta ogni 2 o 3 minuti fino ad un massimo di 10 mg.

*Bambini:* la dose iniziale solitamente è pari a 10 microgrammi per kg di peso corporeo, se necessario seguita da una dose di 100 microgrammi per kg.

#### In caso di convulsioni:

Somministrare benzodiazepine: endovena negli adulti e nei bambini più grandi; intrarettale nei bambini più piccoli.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sistema respiratorio: sedativi della tosse, codice ATC: R05DA09.

Il destrometorfano bromidrato è un alcaloide di tipo morfino che agisce sul centro della tosse innalzandone la soglia di eccitazione agli stimoli tossigeni; alle dosi terapeutiche è privo di effetti analgesici, euforizzanti o narcotici. A forti dosi può provocare depressione respiratoria.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il destrometorfano bromidrato è ben assorbito, dopo somministrazione orale, a livello del tratto gastrointestinale; il massimo livello plasmatico si ottiene dopo 1-2 ore dalla somministrazione; il destrometorfano viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato quasi esclusivamente per via renale immutato o come metabolita demetilato. Il destrometorfano subisce un metabolismo di primo passaggio rapido ed esteso nel fegato dopo la somministrazione orale. L'O-demetilazione (CYP2D6) 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 morfano demetilati, destrorfano (noto anche come 3-idrossi-N-metilmorfano), 3-idrossimorfano e 3-metossimorfano, 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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità determinata per via orale nel topo e nel ratto è compresa fra 175 e 275 mg/Kg. Le prove di tossicità cronica non hanno evidenziato alcuna azione tossica del destrometorfano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio, magnesio trisilicato, glucosio liquido, acido citrico monoidrato, aroma pectoral.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

PVC/PVDC/Alu blister o PVC/PCTFE/Alu blister.

Confezioni da 24 pastiglie.

**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**

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - IT - 20158 Milano.

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

AIC 019396050

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

Data della prima autorizzazione: 15 Ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 30 Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**