

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisolvon tosse sedativo 2 mg/ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bisolvon tosse sedativo 2 mg/ml sciroppo - flacone da 200 ml

100 ml di sciroppo contengono: destrometorfano bromidrato 200 mg.

Eccipienti con effetti noti:

maltitolo liquido, metil-paraidrossibenzoato.

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 secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

La dose raccomandata è 30 mg (corrispondenti a 15 ml, pari a 3 misurini da 5 ml ciascuno) fino a 4 volte al giorno, se necessario, con un intervallo di almeno 6 ore.

La dose massima giornaliera è 120 mg.

Non superare la dose massima giornaliera.

Bambini dai 6 ai 12 anni

La dose raccomandata è 5- 10 mg (corrispondenti a 2,5 - 5 ml del misurino dosatore) fino a 6 volte al giorno, se necessario, con un intervallo di almeno 4 ore.

La dose massima giornaliera è 60 mg.

Non superare la dose massima giornaliera.

Bisolvon tosse sedativo è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 4.3).

La durata massima di trattamento è 5 giorni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, infezione polmonare difficoltà respiratorie, insufficienza respiratoria, depressione respiratoria, malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale, epilessia, gravi malattie epatiche.

Primo trimestre di gravidanza e allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Bambini di età inferiore a 6 anni.

Non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il destrometorfano può dare una moderata assuefazione. A seguito di un uso prolungato i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica. I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere Bisolvon tosse sedativo per brevi periodi ed essere attentamente monitorati.

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

Bisolvon tosse sedativo deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono farmaci serotoninergici (diversi dai farmaci inibitori delle MAO), quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (per es. fluoxetina, paroxetina) o farmaci antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.5).

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di Bisolvon tosse sedativo e medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere limitata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternativo. Se si decide di prescrivere Bisolvon tosse sedativo insieme a medicinali sedativi, deve essere usata la dose minima efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo proposito, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e le persone che si prendono cura di loro (ove applicabile) in modo che siano consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Vi sono informazioni limitate sull'uso del destrometorfano nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale. Pertanto, Bisolvon tosse sedativo deve essere somministrato con cautela in tali pazienti, specialmente nei pazienti con compromissione renale grave.

A causa del potenziale rilascio di istamina, l'uso di Bisolvon tosse sedativo in caso di mastocitosi non è raccomandato.

Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi Bisolvon tosse sedativo non è indicato per la soppressione della tosse cronica, in particolare nei bambini.

In caso di tosse produttiva, con una notevole produzione di muco (per es. nei pazienti affetti da patologie quali bronchiectasia e fibrosi cistica) oppure nei pazienti affetti da malattie neurologiche associate a una marcata riduzione del riflesso della tosse (come ictus, malattia di Parkinson e demenza), il trattamento di Bisolvon tosse sedativo come sedativo della tosse dovrebbe essere somministrato con particolare cautela dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio (vedere paragrafo 4.5).

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).

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 Bisolvon Tosse Sedativo dovrà essere interrotto.

Popolazione pediatrica

Nei bambini in caso di sovradosaggio possono verificarsi eventi avversi gravi, inclusi disturbi neurologici. Le persone che si prendono cura dei pazienti dovranno essere avvisate di non superare la dose raccomandata.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Bisolvon tosse sedativo contiene metil-paraidrossibenzoato. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

La dose massima giornaliera raccomandata di Bisolvon tosse sedativo contiene 52,08 g di maltitolo liquido. Può avere un lieve effetto lassativo. Il valore calorico del maltitolo è di 2,3 kcal/g.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

L'assunzione di alcol durante il trattamento è da sconsigliare.

Il destrometorfano potenzia l'effetto inibitorio dell'alcol sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il destrometorfano possiede deboli proprietà serotoninergiche. Il destrometorfano può quindi portare a un aumento del rischio di tossicità serotoninergica (sindrome serotoninergica), specialmente se assunto insieme ad altri agenti serotoninergici, quali farmaci inibitori delle MAO o SSRI o antidepressivi triciclici. Soprattutto il pre-trattamento o il trattamento concomitante con farmaci che compromettono il metabolismo della serotonina, quali farmaci antidepressivi del tipo inibitori delle MAO può indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica con i seguenti sintomi caratteristici quali iperattività neuromuscolare (per es. tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (per es. diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (per es. agitazione, eccitazione, confusione) (vedere paragrafo 4.3 (farmaci inibitori delle MAO) e 4.4).

La somministrazione concomitante di farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, o l'assunzione di alcool, possono portare ad effetti additivi.

Altri medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

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, tioridazina, cimetidina, ritonavir e berberina 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. Anche se al momento non vengono più assunti, tali effetti possono verificarsi se questi medicinali sono stati assunti di recente.

Se il destrometorfano viene utilizzato in combinazione con secretolitici 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, pertanto in caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano deve essere somministrato con particolare cautela e dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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 durante il periodo prenatale. Tuttavia, questi studi non documentano adeguatamente il periodo e la durata del trattamento con destrometorfano.

Studi non clinici sulla tossicità riproduttiva non indicano per il destrometorfano un potenziale rischio per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).

Bisolvon tosse sedativo non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.3); inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano, 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 lattante, Bisolvon tosse sedativo è controindicato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Sulla base dell'esperienza non clinica disponibile, non sono stati riportati effetti sulla fertilità a seguito dell'uso di destrometorfano (vedere paragrafo 5.3).

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

Bisolvon tosse sedativo può causare sonnolenza, vertigini e alterare i tempi di reazione, pertanto la capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere ridotta. Tali effetti si accentuano in caso di assunzione contemporanea di alcool o di altri medicinali che possono ridurre i tempi di reazione.

Di ciò devono essere avvertiti coloro che potrebbero condurre veicoli o eseguire operazioni che richiedono integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

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 $< 1/10.000$

Non nota la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Non noti: reazioni di ipersensibilità comprese reazione anafilattica, angioedema, orticaria, eruzione fissa da farmaci, broncospasmo.

Disturbi psichiatrici:

Comuni: stato confusionale

Molto rari: allucinazioni, abuso e dipendenza.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: sonnolenza, capogiro.

Comune: vertigini.

Non nota: disartria, nistagmo, distonia specialmente nei bambini.

Patologie gastro-intestinali:

Comune: nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, stipsi e riduzione dell'appetito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: eritema, eruzione cutanea, prurito.

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 <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, cardiotoxicità (tachicardia, ECG anomalo 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.

Il destrometorfano può portare a un aumento del rischio di sindrome serotoninergica, rischio che risulta aumentato in caso di sovradosaggio, specialmente in caso di assunzione concomitante di altri agenti serotoninergici.

Sono stati riportati casi di esiti fatali con sovradosaggio combinato con destrometorfano e altri farmaci (avvelenamento da combinazione

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il destrometorfano bromidrato è il derivato del 3-metossi levorfanolo, è una sostanza oppioide ad attività antitussiva con un'azione depressiva sui centri midollari della tosse, a causa di ciò eleva la soglia di comparsa della tosse. La dose terapeutica non possiede proprietà analgesiche, inibitorie della respirazione o psicomimetiche, ed ha un minore potenziale a creare assuefazione. Il destrometorfano possiede deboli proprietà serotoninergiche.

L'insorgenza dell'effetto si verifica 15-30 minuti dopo l'ingestione orale, e la durata dell'effetto è di circa 3-6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il destrometorfano bromidrato è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale e, dopo la somministrazione di una dose singola di 60 mg di destrometorfano, si raggiungono livelli plasmatici di picco compresi fra 5,2 e 5,8 ng/ml nel giro di 2 ore.

Distribuzione

Il volume di distribuzione in stato di equilibrio in seguito alla somministrazione di dosi di 50 mg di destrometorfano è stato calcolato in $7,3 \text{ l} \pm 4,8 \text{ l}$ (media \pm SD).

Biotrasformazione

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 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.

Nella popolazione caucasica, la frequenza del fenotipo dei metabolizzatori deboli (che presentano una ridotta attività del CYP2D6) è tra il 5% e il 10% (vedere sottoparagrafo "Gruppo particolare di pazienti").

Eliminazione

La proporzione escreta attraverso i reni, fino alle 48 ore dalla somministrazione orale, può variare dal 20% all'86% della dose somministrata.

Metaboliti liberi o coniugati sono stati trovati nelle urine e solo una piccola proporzione del principio attivo è eliminata in forma non metabolizzata.

Meno dell'1% è eliminato con le feci. In seguito alla somministrazione di dosi singole o multiple, l'emivita media di eliminazione varia da 3,2 a 4 ore.

Gruppo particolare di pazienti

Metabolizzatori deboli (PM) e metabolizzatori forti (EM) del CYP 2D6

I valori di C_{max} , di AUC e di $t_{1/2}$ per il destrometorfano sono più elevati fra i PM rispetto agli EM, cioè superiori di 16 volte per la C_{max} , di 150 volte per l'AUC e di 8 volte per il $t_{1/2}$ (19,1 rispetto a 2,4 ore).

Nel caso di alcuni PM, i valori di $t_{1/2}$ possono essere prolungati fino a 45 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori più bassi di DL50 dopo somministrazione orale sono 165 mg/kg (topo) e 193 mg/kg (ratto). I sintomi acuti di avvelenamento sono la depressione respiratoria, atassia, alterazione della postura, pelle d'oca, prostrazione, tremore e convulsioni. La guarigione dai sintomi clinici avviene al secondo giorno.

Tossicità cronica e subcronica

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

Potenziale mutageno e oncogeno

L'Ames test è risultato negativo. Un test in vitro di aberrazione cromosomica ha mostrato risultati negativi. Per alcune sostanze chimiche correlate dal punto di vista strutturale, fra cui morfina, codeina, nalbufina, buprenorfina, naloxone, idromorfone, levorfanolo e ossicodone, sono disponibili dati di genotossicità e di carcinogenicità per lo più negativi.

Il peso complessivo delle evidenze relative al destrometorfano e ai suoi analoghi strutturali supporta la conclusione che le sostanze chimiche a base di fenantrene appartenenti a questa classe, e in particolare il destrometorfano, non sono genotossiche *in vitro* e *in vivo* e non dovrebbero rappresentare un rischio di carcinogenicità per il paziente.

Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per determinare il potenziale oncogeno.

Tossicità riproduttiva

Sono stati intrapresi studi per valutare gli effetti tossici del destrometorfano sulla capacità riproduttiva dei ratti e dei conigli. La fertilità dei ratti (maschio e femmina) non diminuiva 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 somministrando dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarina, **maltitolo liquido**, propilenglicole, aroma vaniglia, aroma albicocca, **metil-paraidrossibenzoato**, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro scuro da 200 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l.

Viale L. Bodio, 37/B

20158 Milano (Italia)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bisolvon tosse sedativo 2 mg/ml sciroppo - Flacone da 200 ml: A.I.C. n. 038593012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27.03.2000 / 13.05.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisolvon tosse sedativo 10,5 mg pastiglie gommose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPI ATTIVI

Bisolvon tosse sedativo 10,5 mg pastiglie gommose

1 pastiglia gommosa contiene: principio attivo: destrometorfano bromidrato 10,5 mg.

Eccipiente con effetti noti: maltitolo liquido.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglie gommose

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della tosse secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni:

La dose raccomandata è 1-2 pastiglie gommose (equivalenti a 10,5 - 21 mg di destrometorfano bromidrato) da sciogliere in bocca fino a 6 volte al giorno, se necessario, con un intervallo di almeno 4 ore.

La dose massima giornaliera è 126 mg.

Non superare la dose massima giornaliera.

Bisolvon tosse sedativo è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

La durata massima di trattamento è 5 giorni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, infezione polmonare difficoltà respiratorie, insufficienza respiratoria, depressione respiratoria, malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale, epilessia, gravi malattie epatiche.

Primo trimestre di gravidanza e allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni.

Non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il destrometorfano può dare una modesta assuefazione. A seguito di un uso prolungato (per es. eccedendo il periodo di trattamento raccomandato), i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e

fisica. I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere Bisolvon tosse sedativo per brevi periodi ed essere attentamente monitorati.

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

Bisolvon tosse sedativo deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono farmaci serotoninergici (diversi dai farmaci inibitori delle MAO), quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (per es. fluoxetina, paroxetina) o farmaci antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.5).

Vi sono informazioni limitate sull'uso del destrometorfano nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale. Pertanto, Bisolvon tosse sedativo deve essere somministrato con cautela in tali pazienti, specialmente nei pazienti con compromissione renale grave.

A causa del potenziale rilascio di istamina, l'uso di Bisolvon tosse sedativo in caso di mastocitosi non è raccomandato.

Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi Bisolvon tosse sedativo non è indicato per la soppressione della tosse cronica, in particolare nei bambini.

In caso di tosse produttiva, con una notevole produzione di muco (per es. nei pazienti affetti da patologie quali bronchiectasia e fibrosi cistica) oppure nei pazienti affetti da malattie neurologiche associate a una marcata riduzione del riflesso della tosse (come ictus, malattia di Parkinson e demenza), il trattamento di Bisolvon tosse sedativo come sedativo della tosse dovrebbe essere somministrato con particolare cautela e dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio (vedere paragrafo 4.5). 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 derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di Bisolvon tosse sedativo e medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere limitata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternativo. Se si decide di prescrivere Bisolvon tosse sedativo insieme a medicinali sedativi, deve essere usata la dose minima efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo proposito, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e le persone che si prendono cura di loro (ove applicabile) in modo che siano consapevoli 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 autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

La dose massima giornaliera raccomandata di Bisolvon tosse sedativo contiene 10,2 g di maltitolo liquido. Può avere un lieve effetto lassativo. Il valore calorico del maltitolo è di 2,3 kcal/g.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

L'assunzione di alcol durante il trattamento è da sconsigliare.

Il destrometorfano potenzia l'effetto inibitorio dell'alcol sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il destrometorfano possiede deboli proprietà serotoninergiche. Il destrometorfano può quindi portare a un aumento del rischio di tossicità serotoninergica (sindrome serotoninergica), specialmente se assunto insieme ad altri agenti serotoninergici, quali farmaci inibitori delle MAO o SSRI o antidepressivi triciclici. Soprattutto il pre-trattamento o il trattamento concomitante con farmaci che compromettono il metabolismo della serotonina, quali farmaci antidepressivi del tipo inibitori delle MAO può indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica con i seguenti sintomi caratteristici quali iperattività neuromuscolare (per es. tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (per es. diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (per es. agitazione, eccitazione, confusione) (vedere paragrafo 4.3 (farmaci inibitori delle MAO) e 4.4).

La somministrazione concomitante di farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, o l'assunzione di alcool, possono portare ad effetti additivi.

Altri medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

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 tioridazina, cimetidina, ritonavir e berberina 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. Anche se al momento non vengono più assunti, tali effetti possono verificarsi se questi medicinali sono stati assunti di recente.

Se il destrometorfano viene utilizzato in combinazione con secretolitici 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, pertanto in caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano deve essere somministrato con particolare cautela e dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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 durante il periodo prenatale. Tuttavia, questi studi non documentano adeguatamente il periodo e la durata del trattamento con destrometorfano.

Studi non clinici sulla tossicità riproduttiva non indicano per il destrometorfano un potenziale rischio per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).

Bisolvon tosse sedativo non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.3); inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano, 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 lattante, Bisolvon tosse sedativo è controindicato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Sulla base dell'esperienza non clinica disponibile, non sono stati riportati effetti sulla fertilità a seguito dell'uso di destrometorfano (vedere paragrafo 5.3).

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

Bisolvon tosse sedativo può causare sonnolenza o vertigini e alterare i tempi di reazione, pertanto la capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere ridotta. Tali effetti si accentuano in caso di assunzione contemporanea di alcool o di altri medicinali che possono ridurre i tempi di reazione.

Di ciò devono essere avvertiti coloro che potrebbero condurre veicoli o eseguire operazioni che richiedono integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

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 $< 1/10.000$

Non nota la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Non noti: reazioni di ipersensibilità comprese reazione anafilattica, angioedema, orticaria, eruzione fissa da farmaci, broncospasmo.

Disturbi psichiatrici:

Comuni: stato confusionale

Molto rari: allucinazioni, abuso e dipendenza.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: sonnolenza, capogiro.

Comune: vertigini.

Non nota: disartria, nistagmo, distonia specialmente nei bambini.

Patologie gastro-intestinali:

Comune: nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, stipsi e riduzione dell'appetito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: eritema, eruzione cutanea, prurito.

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 <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, cardiotoxicità (tachicardia, ECG anomalo 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.

Il destrometorfano può portare a un aumento del rischio di sindrome serotoninergica, rischio che risulta aumentato in caso di sovradosaggio, specialmente in caso di assunzione concomitante di altri agenti serotoninergici.

Sono stati riportati casi di esiti fatali con sovradosaggio combinato con destrometorfano e altri farmaci (avvelenamento da combinazione).

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sedativo della tosse, codice ATC: R05DA09.

Il destrometorfano bromidrato è il derivato del 3-metossi levorfanolo, è una sostanza oppioide ad attività antitussiva con un'azione depressiva sui centri midollari della tosse, a causa di ciò eleva la soglia di comparsa della tosse. La dose terapeutica non possiede proprietà analgesiche, inibitorie della respirazione o psicomimetiche, ed ha un minore potenziale a creare assuefazione.

Il destrometorfano possiede deboli proprietà serotoninergiche.

L'insorgenza dell'effetto si verifica 15-30 minuti dopo l'ingestione orale, e la durata dell'effetto è di circa 3-6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il destrometorfano bromidrato è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale e, dopo la somministrazione di una dose singola di 60 mg di destrometorfano, si raggiungono livelli plasmatici di picco compresi fra 5,2 e 5,8 ng/ml nel giro di 2 ore.

Distribuzione

Il volume di distribuzione in stato di equilibrio in seguito alla somministrazione di dosi di 50 mg di destrometorfano è stato calcolato in $7,3 \text{ l} \pm 4,8 \text{ l}$ (media \pm SD).

Biotrasformazione

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 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.

Nella popolazione caucasica, la frequenza del fenotipo dei metabolizzatori deboli (che presentano una ridotta attività del CYP2D6) è tra il 5% e il 10% (vedere sottoparagrafo "Gruppo particolare di pazienti").

Eliminazione

La proporzione escreta attraverso i reni, fino alle 48 ore dalla somministrazione orale, può variare dal 20% all'86% della dose somministrata.

Metaboliti liberi o coniugati sono stati trovati nelle urine e solo una piccola proporzione del principio attivo è eliminata in forma non metabolizzata.

Meno dell'1% è eliminato con le feci. In seguito alla somministrazione di dosi singole o multiple, l'emivita media di eliminazione varia da 3,2 a 4 ore.

Gruppo particolare di pazienti

Metabolizzatori deboli (PM) e metabolizzatori forti (EM) del CYP 2D6

I valori di C_{max} , di AUC e di $t_{1/2}$ per il destrometorfano sono più elevati fra i PM rispetto agli EM, cioè superiori di 16 volte per la C_{max} , di 150 volte per l'AUC e di 8 volte per il $t_{1/2}$ (19,1 rispetto a 2,4 ore).

Nel caso di alcuni PM, i valori di $t_{1/2}$ possono essere prolungati fino a 45 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori più bassi di DL50 dopo somministrazione orale sono 165 mg/kg (topo) e 193 mg/kg (ratto). I sintomi acuti di avvelenamento sono la depressione respiratoria, atassia, alterazione della postura, pelle d'oca, prostrazione, tremore e convulsioni. La guarigione dai sintomi clinici avviene al secondo giorno.

Tossicità cronica e subcronica

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

Potenziale mutageno e oncogeno

L'Ames test è risultato negativo. Un test in vitro di aberrazione cromosomica ha mostrato risultati negativi. Per alcune sostanze chimiche correlate dal punto di vista strutturale, fra cui morfina, codeina, nalbufina, buprenorfina, naloxone, idromorfone, levorfanolo e ossicodone, sono disponibili dati di genotossicità e di carcinogenicità per lo più negativi.

Il peso complessivo delle evidenze relative al destrometorfano e ai suoi analoghi strutturali supporta la conclusione che le sostanze chimiche a base di fenantrene appartenenti a questa classe, e in particolare il destrometorfano, non sono genotossiche *in vitro* e *in vivo* e non dovrebbero rappresentare un rischio di carcinogenicità per il paziente.

Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per determinare il potenziale oncogeno.

Tossicità riproduttiva

Sono stati intrapresi studi per valutare gli effetti tossici del destrometorfano sulla capacità riproduttiva dei ratti e dei conigli. La fertilità dei ratti (maschio e femmina) non diminuiva 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 somministrando dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: acacia, betadex, acido citrico anidro, aroma miele, aroma lime, levomentolo, paraffina liquida, cera bianca d'api, giallo chinolina, saccarina sodica, maltitolo liquido, sodio ciclamato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC / PVDC. Confezione da 20 pastiglie gommose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l

Viale L. Bodio, 37/B

20158 Milano (Italia)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bisolvon tosse sedativo 10,5 mg pastiglie gommose - Confezione da 20 pastiglie:

A.I.C. n. 038593024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18.12.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO