

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE 1,5 mg/ml + 10 mg/ml sciroppo

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE 7,5 mg + 55 mg pastiglie gusto menta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di sciroppo contengono:

principi attivi: destrometorfano bromidrato 0,15 g e guaifenesina 1,00 g;

Eccipienti con effetti noti: saccarosio liquido 73,50 g, propile para-idrossibenzoato 0,025 g, metile para-idrossibenzoato 0,075g, alcool etilico 5,00 g.

Una pastiglia contiene:

principi attivi: destrometorfano bromidrato 7,5 mg e guaifenesina 55 mg;

Eccipienti con effetti noti: saccarosio 2080,92 mg, aspartame (E951) 23 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo

Pastiglie

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della tosse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso del medicinale deve essere limitato alla dose minima efficace e al periodo più breve possibile (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Sciroppo

Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni

La dose raccomandata è 15 mg di destrometorfano e 100 mg di guaifenesina (corrispondenti a 10 ml di sciroppo) 2 - 4 volte al giorno, con intervallo minimo tra le dosi di 6 ore.

La dose massima giornaliera è 40 ml.

Non superare la dose massima giornaliera raccomandata.

Bambini da 6 a 12 anni:

La dose raccomandata è 7,5 mg di destrometorfano e 50 mg di guaifenesina (corrispondenti a 5 ml di sciroppo) 3 - 4 volte al giorno, con intervallo minimo tra le dosi di 6 ore.

La dose massima giornaliera è 20 ml.

Non superare la dose massima giornaliera raccomandata.

1 ml di sciroppo contiene: 1,5 mg di destrometorfano bromidrato e 10 mg di guaifenesina.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Usare il bicchiere dosatore graduato in dotazione alla confezione (vedere paragrafo 6.6).

Pastiglie

Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni

La dose raccomandata è 3-6 pastiglie al giorno da sciogliere in bocca, con intervallo minimo tra le dosi di 4 ore.

La dose massima giornaliera è 6 pastiglie.

Non superare la dose massima giornaliera raccomandata.

Bambini da 6 a 12 anni

La dose raccomandata è 2-3 pastiglie al giorno da sciogliere in bocca, con intervallo minimo tra le dosi di 8 ore.

La dose massima giornaliera è 3 pastiglie.

Non superare la dose massima giornaliera raccomandata.

Si raccomanda di supervisionare il bambino durante l'assunzione della pastiglia.

Durata trattamento

Il trattamento non deve essere protratto oltre 5 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica rivalutare la situazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Bambini di età inferiore ai 6 anni.

Pazienti che stanno assumendo o hanno assunto nelle ultime due settimane antidepressivi inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO) (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con insufficienza respiratoria o a rischio di sviluppare insufficienza respiratoria (per esempio pazienti con malattia cronica ostruttiva delle vie respiratorie o con polmonite, pazienti con attacco di asma in corso o con esacerbazione dell'asma).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE deve essere utilizzato solo dopo attenta valutazione medica in caso di:

- tosse cronica o persistente, di cui vanno indagate le cause che richiedono un trattamento eziologico specifico;
- grave insufficienza epatica e renale.

Nel caso in cui la tosse dovesse persistere, peggiorare o essere accompagnata da febbre alta, eruzione cutanea o cefalea persistente si raccomanda di rivalutare il quadro clinico.

Il destrometorfano può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati riportati casi di abuso e dipendenza di destrometorfano. Si raccomanda di prestare particolare attenzione con adolescenti e 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 BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE per brevi periodi ed essere attentamente monitorati.

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

Il destrometorfano è metabolizzato dal citocromo epatico P450 2D6 (vedere paragrafo 5.2). 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 paragrafo 4.5).

Rischi derivanti dall'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati.

L'uso concomitante di BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE e medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine, o farmaci correlati, può causare sedazione, depressione respiratoria, come e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con medicinali ad azione sedativa deve essere limitata ai pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi.

Se viene presa la decisione di prescrivere BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE insieme a medicinali ad azione sedativa, 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 riconoscere segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi si prenda 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 BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE dovrà essere interrotto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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).

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di altri medicinali per la tosse e il raffreddore.

Popolazione pediatrica

Nei bambini possono verificarsi eventi avversi gravi, inclusi disturbi neurologici. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare chi si prende cura di loro (ove applicabile) in modo che siano consapevoli dei possibili sintomi di depressione respiratoria e sedazione.

Informazioni sugli eccipienti con effetti noti

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE sciroppo contiene:

- **saccarosio** liquido. Contiene 7,35 g di saccarosio (zucchero) per una dose di 10 ml. Da tenere in considerazione in pazienti con diabete mellito. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale;
- **alcol etilico**. Questo medicinale contiene 480 mg di alcol (etanolo) in ogni dose di 10 ml. La quantità in 10 ml di questo medicinale è equivalente a 12 ml di birra e 5 ml di vino. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia. Una dose di 10ml di questo medicinale somministrato ad un bambino di età pari a 12 anni e peso inferiore o uguale a 32kg comporterebbe un'esposizione di 15 mg che può causare un aumento della concentrazione di alcool nel sangue (BAC) di circa 2,5 mg/100ml. La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura.
- **propile e metile para-idrossibenzoati**, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate);
- **sodio**. Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg), cioè essenzialmente senza sodio.

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE pastiglie gusto menta contiene:

- **saccarosio**. Contiene 2,08 g di saccarosio per dose. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale;
- **aspartame**. Questo medicinale contiene 23 mg di aspartame per compressa. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il medicinale non deve essere utilizzato contemporaneamente o nelle 2 settimane successive al trattamento con antidepressivi inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO), poiché sono state riportate gravi reazioni avverse, compresa la sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere informati di consultare il medico prima di assumere il destrometorfano in associazione ai farmaci riportati di seguito:

- l'uso concomitante di destrometorfano con antidepressivi inibitori selettivi del re-uptake della serotonina o antidepressivi triciclici può causare sindrome serotoninergica con modifiche dello stato mentale, ipertensione, agitazione, miocloni, iperreflessia, diaforesi, brividi e tremori (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- l'uso concomitante di destrometorfano e alcool può aumentare gli effetti depressivi sul Sistema Nervoso Centrale di entrambe le sostanze.

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.

L'associazione con fenilpropanolamina va utilizzata con cautela nei soggetti portatori di ipertensione, cardiopatie, diabete, vasculopatia periferica, ipertrofia prostatica e glaucoma. Il trattamento con guaifenesina può determinare dei falsi positivi al dosaggio dell'acido vanilmandelico urinario.

Medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati

L'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi come benzodiazepine, o medicinali correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici per il rischio in gravidanza e durante l'allattamento con latte materno.

La somministrazione di BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per il feto o il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati.

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

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE può provocare sonnolenza e vertigini, pertanto può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA con le frequenze Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$,

<1/100), Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Dati da studi clinici

Nella tabella seguente sono riportati gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici riportati con frequenza non comune.

Sistema MedDRA	Effetto Indesiderato
Organi e Classi	
Disturbi del sistema nervoso	Sonnolenza
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	Vertigine
Disturbi Gastrointestinali	Disturbi gastrointestinali, nausea, vomito, disturbo addominale

Dati post marketing

Gli effetti indesiderati di seguito riportati derivano da segnalazioni post marketing con frequenza non nota.

Sistema MedDRA	Effetto Indesiderato
Organi e Classi	
Disturbi psichiatrici	Confusione
	Insonnia
Disturbi del sistema nervoso	Sindrome serotoninergica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
	Agitazione
	Mal di Testa
Disturbi gastrointestinali	Diarrea
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	Ipersensibilità rash, orticaria, angioedema.

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>

4.8 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il sovradosaggio di destrometorfano può essere associato a nausea a, vomito, distonia, agitazione, confusione, sonnolenza, stupore, nistagmo, cardiotoxicità (tachicardia, ECG anormale incluso il prolungamento dell'intervallo QTc), atassia, psicosi tossica con allucinazioni visive, ipereccitabilità.

In caso di assunzione di sovradosaggio massivo, si possono osservare i seguenti sintomi: coma, depressione respiratoria e convulsioni.

Se assunta in quantità eccessive, la guaifenesina può provocare calcolosi renale.

Gestione:

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

Gli interventi di emergenza comprendono lo svuotamento dello stomaco ed il sostegno delle funzioni vitali, particolarmente al fine di controllare la depressione respiratoria ed altri disturbi a carico del Sistema Nervoso Centrale.

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sedativi della tosse ed espettoranti in associazione, derivati dell'oppio ed espettoranti.

Codice ATC: R05FA02

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE calma la tosse, sintomo di numerose affezioni bronchiali, mediante l'azione combinata di due principi attivi: il destrometorfano bromidrato e la guaifenesina.

Il destrometorfano bromidrato è un sedativo della tosse che agisce centralmente, deprimendo il centro midollare della tosse.

La guaifenesina esercita un'azione fluidificante del catarro, facilitandone l'espettorazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il destrometorfano bromidrato viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale.

A causa del suo elevato metabolismo epatico, non è possibile effettuare un'analisi dettagliata della distribuzione del destrometorfano somministrato oralmente.

Il destrometorfano è metabolizzato nel fegato e secreto nelle urine sotto forma di metaboliti demetilati, incluso il destrorfano, e in misura minore come destrometorfano immodificato.

In una piccola percentuale di soggetti, il metabolismo procede più lentamente e il destrometorfano come tale predomina sia nel sangue che nelle urine.

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.

Insufficienza renale: non sono stati condotti studi specifici per verificare l'effetto dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica del destrometorfano.

Insufficienza epatica: una grave insufficienza epatica può ridurre il metabolismo del destrometorfano.

La guaifenesina viene assorbita a livello del tratto gastrointestinale, metabolizzata a livello epatico ed escreta con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove condotte sperimentalmente su animali hanno escluso l'esistenza di possibili interazioni negative tra i due componenti. Le dosi impiegate negli studi di tossicità, fino a 50 volte la dose terapeutica umana giornaliera, non sono state sufficienti a evidenziare effetti tossici del farmaco.

L'impiego ultra decennale sia in campo preclinico che clinico di questi due principi attivi non trova riscontro l'esistenza di fenomeni di accumulo, tachifilassi, la comparsa di dipendenza o di sintomi di astinenza.

Non sono disponibili dati clinici sulla tossicità riproduttiva, ma i risultati di studi preclinici con destrometorfano hanno dimostrato la mancanza di effetti avversi sulla fertilità, lo sviluppo fetale e la vitalità postnatale a seguito della somministrazione orale di dosi fino a 50 mg/kg/die di destrometorfano a ratti e conigli durante la gravidanza.

I dati sulla sicurezza preclinica del destrometorfano ottenuti dalla letteratura e da studi interni, non hanno evidenziato effetti di rilievo per il prodotto alle dosi e secondo la modalità di somministrazione raccomandate.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con il destrometorfano, mentre nel test di Ames *in vitro* il prodotto non ha mostrato evidenze di mutagenicità, sia in presenza che in assenza di attivazione metabolica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE sciroppo

100 ml di sciroppo contengono: pino mugo olio essenziale; acido citrico monoidrato; alcool; glicerolo; saccarosio liquido; arancia dolce essenza; propile para-idrossibenzoato; metile para-idrossibenzoato; saccarina sodica; acqua purificata.

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE pastiglie gusto menta

Una pastiglia da 2,3 g di BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE gusto menta contiene: pino mugo olio essenziale; magnesio trisilicato; aspartame; magnesio stearato; saccarosio; aroma menta.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Sciroppo: non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Pastiglie gusto menta: nessuna

6.5 Natura e contenuto del contenitore

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE sciroppo

Flacone di vetro ambrato da 150 ml con tappo a prova di bambino e bicchiere dosatore graduato da 15 ml in polipropilene contenente sciroppo.

BRONCHENOLO SEDATIVO E FLUIDIFICANTE pastiglie gusto menta

20 pastiglie da 2,3 g al gusto di menta: blister in materiale opaco.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale (bicchiere dosatore compreso) devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perrigo Italia S.r.l. – viale dell'Arte, 25 – 00144 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

026564070 - "1,5 mg/ml + 10 mg/ml sciroppo", 1 flacone in vetro da 150 ml con chiusura a prova di bambino e bicchiere dosatore

026564094 - "7,5 mg + 55 mg pastiglie gusto menta" 20 pastiglie

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Novembre 1992

data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO