

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levotuss 60 mg/10 ml sciroppo in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina da 10 ml di sciroppo contiene
principio attivo: levodropropizina 60 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, glicole propilenico, metil para-idrossibenzoato, propil para-idrossibenzoato, sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo in bustina

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sintomatica della tosse

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini sopra i 30 kg: una bustina contenente 10 ml di sciroppo fino a 3 volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore.

Il trattamento dovrebbe essere continuato fino alla scomparsa della tosse. Tuttavia, se dopo 2 settimane di terapia la tosse dovesse ancora essere presente, è consigliabile interrompere il trattamento e chiedere consiglio al medico. Infatti la tosse è un sintomo e andrebbe studiata e trattata la patologia causale.

Popolazione pediatrica

Non somministrare a bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Aprire la bustina seguendo la linea tratteggiata ed ingerirne il contenuto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. La somministrazione del farmaco deve essere evitata nei pazienti con broncorrea e con ridotta funzionalità mucociliare (sindrome di Kartagener, discinesia ciliare).

Gravidanza e allattamento (vedere 4.6).

Non somministrare a bambini di età inferiore a 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'osservazione che i profili farmacocinetici della levodropropizina non sono marcatamente

alterati nell'anziano suggerisce che correzioni di dose o modifiche degli intervalli tra le somministrazioni possono non essere richiesti nella terza età. In ogni caso, alla luce dell'evidenza che negli anziani la sensibilità a vari farmaci è alterata, speciale cautela dovrebbe essere usata quando levodropropizina è somministrata a pazienti anziani.

Si consiglia di usare cautela nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina al di sotto di 35 ml/min).

Si consiglia di usare cautela anche in caso di contemporanea assunzione di farmaci sedativi in individui particolarmente sensibili (vedere 4.5).

Questo medicinale contiene 4 g di saccarosio per dose (10 ml). Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

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

Questo medicinale contiene metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene 22,5 mg di glicole propilenico per dose (10 ml).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per singola dose da 10 ml (1 bustina), cioè essenzialmente senza sodio.

Questo medicinale contiene 41 mg di sodio per dose giornaliera da 20 ml (2 bustine nell'arco della giornata), equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 62 mg di sodio per dose massima giornaliera da 30 ml (3 bustine nell'arco della giornata), equivalente al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

I farmaci antitosse sono sintomatici e devono essere usati solo in attesa della diagnosi della causa scatenante e/o dell'effetto della terapia della patologia sottostante.

In assenza di informazioni sull'effetto dell'assunzione di cibo sull'assorbimento del farmaco, è consigliabile assumere il farmaco lontano dai pasti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli studi di farmacologia animale hanno dimostrato che levodropropizina non potenzia l'effetto farmacologico di sostanze attive sul sistema nervoso centrale (es. benzodiazepine, alcool, fenitoina, imipramina). Nell'animale il prodotto non modifica l'attività di anticoagulanti orali, quali la warfarina e neppure interferisce sull'azione ipoglicemizzante dell'insulina. Negli studi di farmacologia umana l'associazione con benzodiazepina non modifica il quadro EEG. E' necessario tuttavia usare cautela in caso di contemporanea assunzione di farmaci sedativi in individui particolarmente sensibili (vedere 4.4).

Dagli studi clinici non risulta alcuna interazione con farmaci usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β_2 -agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici, mucoregolatori e antistaminici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi di teratogenesi, riproduzione e fertilità così come quelli peri e post natali non hanno rivelato effetti tossici specifici.

Tuttavia, poiché negli studi tossicologici nell'animale alla dose di 24 mg/kg si è osservato un lieve ritardo nell'aumento di peso corporeo e nella crescita e poiché levodropropizina è in grado di superare la barriera placentare nel ratto, l'uso del farmaco è controindicato nelle donne che intendono diventare o sono già gravide in quanto la sua sicurezza d'impiego non è documentata (vedere 4.3). Gli studi nel ratto indicano che il farmaco si ritrova nel latte materno fino ad 8 ore dalla somministrazione. Perciò l'uso del farmaco durante l'allattamento è controindicato.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e/o sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché il prodotto può, anche se raramente, causare sonnolenza (vedere paragrafo 4.8), usare con cautela in quei pazienti che intendono condurre veicoli o manovrare macchinari, informandoli di questa possibilità.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con levodropropizina si possono verificare palpitazioni, tachicardia, nausea, vomito, diarrea, eritema. Le reazioni riportate come serie sono orticaria e reazione anafilattica.

La maggior parte delle reazioni che si verificano in seguito all'assunzione di levodropropizina sono non gravi e i sintomi si sono risolti con la sospensione della terapia e, in alcuni casi, con trattamento farmacologico specifico.

Le reazioni avverse riscontrate, la cui frequenza non è nota, sono le seguenti:

Patologie dell'occhio

Midriasi, cecità bilaterale.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche e anafilattoidi, edema palpebrale, edema angioneurotico, orticaria.

Disordini psichiatrici

Nervosismo, sonnolenza, alterazione della personalità oppure disturbo della personalità.

Patologie del sistema nervoso

Sincope, capogiro, vertigine, tremori, parestesia, convulsione tonico-clonica e attacco di piccolo male, coma ipoglicemico.

Patologie cardiache

Palpitazioni, tachicardia, aritmia cardiaca (bigeminismo atriale).

Patologie vascolari

Ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dispnea, tosse, edema del tratto respiratorio.

Patologie gastrointestinali

Dolore gastrico, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, glossite e stomatite aftosa.

Patologie epatobiliari

Epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Orticaria, eritema, esantema, prurito, angioedema, reazioni della cute, epidermolisi (anche con esito fatale).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza degli arti inferiori.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere generale, edema generalizzato, astenia.

Popolazione pediatrica

E' stato segnalato un caso di sonnolenza, ipotonia e vomito in un neonato dopo assunzione di levodropropizina da parte della madre nutrice. I sintomi sono comparsi dopo la poppata e si sono risolti spontaneamente sospendendo per alcune poppate l'allattamento al seno.

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

Non sono stati segnalati effetti collaterali significativi dopo somministrazione del farmaco fino a 240 mg in somministrazione singola e fino a 120 mg t.i.d. per 8 giorni consecutivi. Sono noti casi di sovradosaggio in bambini di età compresa tra 2 e 4 anni. Si tratta di casi di overdose accidentale tutti risolti senza conseguenze. Nella maggior parte dei casi, i pazienti hanno manifestato dolore addominale e vomito ed in un caso, dopo l'assunzione di 600 mg di levodropropizina, la paziente ha manifestato sonno eccessivo e saturazione d'ossigeno diminuita. In caso di sovradosaggio con evidenti manifestazioni cliniche istituire immediatamente una terapia sintomatica ed applicare le solite misure di emergenza (lavanda gastrica, pasto di carbone attivo, somministrazione parenterale di liquido, ecc.), se del caso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento: Sedativi della Tosse

Codice ATC: R05DB27

Levodropropizina è una molecola ottenuta per sintesi stereospecifica e corrisponde chimicamente a S(-)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propan-1,2-diolo.

E' un farmaco dotato di attività antitussiva, prevalentemente di tipo periferico a livello tracheobronchiale, associata ad attività antiallergica ed antibroncospastica; inoltre esplica, nell'animale, una azione anestetica locale.

Nell'animale l'attività antitosse della levodropropizina dopo somministrazione orale è risultata uguale o superiore a dropropizina e cloperastina sulla tosse indotta da stimoli periferici quali sostanze chimiche, stimolazione meccanica della trachea e stimolazione elettrica dell'afferenza vagale. La sua attività sulla tosse indotta da stimolo centrale quale la stimolazione elettrica della trachea nella cavia è circa 10 volte inferiore a quella della codeina mentre il rapporto di potenza tra i due farmaci risulta essere compreso tra 0,5 e 2 nei tests da stimolazione periferica quali quelli da acido citrico, ammonio idrato ed acido solforico.

Levodropropizina non è attiva quando somministrata per via intracerebroventricolare nell'animale. Questo fatto suggerisce che l'attività antitosse del composto è dovuta ad un meccanismo periferico e non ad azione sul sistema nervoso centrale. Il confronto tra l'efficacia della levodropropizina e quella della codeina, somministrate per via orale e

aerosol, nel prevenire la tosse indotta sperimentalmente nella cavia, conferma ulteriormente il sito d'azione periferico della levodropropizina; infatti la levodropropizina è equiattiva o più potente della codeina per somministrazione aerosol mentre, quando somministrata per via orale, è 2 volte meno potente della codeina.

Relativamente al meccanismo d'azione, levodropropizina svolge il proprio effetto antitussivo tramite un'azione inibitoria a livello delle fibre C. In particolare, levodropropizina è risultata in grado di inibire "in vitro" il rilascio di neuropeptidi sensori dalle fibre C. Inoltre, nel gatto anestetizzato, riduce marcatamente l'attivazione delle fibre C e abolisce i riflessi associati.

Levodropropizina è significativamente meno attiva di dropropizina sui tremori indotti da oxotremorina e sulle convulsioni indotte da pentametilentetrazolo e nel modificare la motilità spontanea nel topo.

Levodropropizina non spiazza il naloxone dai recettori degli oppioidi nel cervello del ratto; non modifica la sindrome da astinenza da morfina e la interruzione della sua somministrazione non è seguita dalla comparsa di comportamenti di dipendenza.

Levodropropizina non causa nell'animale né depressione della funzione respiratoria né effetti cardiovascolari apprezzabili, inoltre non induce effetti costipanti.

Levodropropizina agisce sul sistema broncopolmonare inibendo il broncospasmo indotto da istamina, serotonina e bradichinina. Il farmaco non inibisce il broncospasmo indotto da acetilcolina dimostrando così assenza di effetti anticolinergici. Nell'animale la ED₅₀ dell'attività antibroncospastica è comparabile a quella dell'attività antitosse.

Nei volontari sani una dose di 60 mg di farmaco riduce per almeno 6 ore la tosse indotta da aerosol di acido citrico.

Numerose evidenze sperimentali dimostrano l'efficacia clinica della levodropropizina nel ridurre la tosse di diversa eziologia tra cui la tosse associata a carcinoma broncopolmonare, la tosse associata a infezioni delle alte e basse vie aeree e la pertosse. L'azione antitosse è generalmente paragonabile a quella di farmaci ad azione centrale rispetto ai quali la levodropropizina dimostra un migliore profilo di tollerabilità soprattutto per quanto riguarda gli effetti sedativi centrali.

Alle dosi terapeutiche levodropropizina non modifica nell'uomo il tracciato EEG e la capacità psicomotoria. Non si sono evidenziate modifiche nei parametri cardiovascolari nei volontari sani trattati sino alla dose di 240 mg di levodropropizina.

Questo farmaco non deprime né la funzione respiratoria né la clearance mucociliare nell'uomo. In particolare, uno studio recente ha dimostrato che la levodropropizina è priva di effetti depressivi sui sistemi di regolazione centrale del respiro in pazienti con insufficienza respiratoria cronica, sia in condizioni di respirazione spontanea che durante ventilazione ipercapnica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica sono stati condotti nel ratto, nel cane e nell'uomo. L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione sono risultati molto simili nelle tre specie considerate, con una biodisponibilità per os superiore al 75%. Il recupero di radioattività dopo somministrazione orale del prodotto è risultato del 93%.

Il binding alle proteine plasmatiche umane è trascurabile (11-14%) e comparabile con quello osservato nel cane e nel ratto.

Levodropropizina viene rapidamente assorbita nell'uomo dopo somministrazione orale e si distribuisce rapidamente nell'organismo. Il tempo di dimezzamento è di circa 1-2 ore. Il prodotto viene escreto principalmente nelle urine come prodotto inalterato e suoi metaboliti (levodropropizina coniugata e p-idrossi levodropropizina libera e coniugata). In 48 ore l'escrezione urinaria del prodotto e dei sopradetti metaboliti è pari a circa il 35% della dose somministrata. Le prove di somministrazione ripetute dimostrano che un trattamento di 8 giorni (t.i.d.) non altera il profilo di assorbimento e di eliminazione del farmaco.

permettendo, quindi, di escludere fenomeni di accumulo e di autoinduzione metabolica. Non vi sono modificazioni significative del profilo farmacocinetico nel bambino, negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta per os è rispettivamente di 886,5 mg/kg, 1287 mg/kg e 2492 mg/kg nel ratto, topo e cavia. L'indice terapeutico nella cavia, calcolato come rapporto DL_{50}/DE_{50} dopo somministrazione orale è tra 16 e 53 a seconda del modello sperimentale di induzione della tosse. I tests di tossicità per somministrazioni orali ripetute (4-26 settimane) hanno mostrato che la dose senza effetti tossici è di 24 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, metil-para-idrossibenzoato, propil-para-idrossibenzoato, acido citrico monoidrato, sodio idrossido, aroma ciliegia (contenente glicole propilenico), acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in PET/PE/alluminio/PE da 10 ml
Astuccio contenente 10 bustine da 10 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. - Via San Martino 12 – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 026752079

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 Luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco