

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:

La dose raccomandata è una bustina contenente 10 ml di sciroppo fino a 3 volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio.

Insufficienza renale

Si raccomanda cautela e una valutazione del rapporto rischio/beneficio nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min) e nei pazienti in dialisi.

Durata di trattamento

Il trattamento deve essere continuato fino a scomparsa della tosse. Tuttavia, nel caso in cui dopo 2 settimane di terapia, non si osservi una risposta terapeutica adeguata o i sintomi non siano migliorati, si raccomanda una rivalutazione clinica. Infatti la tosse è un sintomo e deve essere studiata e trattata la patologia causale.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere il medicinale a stomaco vuoto.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo

6.1;

- Secrezione bronchiale aumentata;
- Funzionalità mucociliare ridotta (sindrome di Kartagener, discinesia ciliare);
- Compromissione epatica grave;
- Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6);
- Bambini di età inferiore a 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli antitussivi non devono essere usati nei pazienti con aumentata secrezione bronchiale, poiché la soppressione del riflesso della tosse può ostacolare l'eliminazione del muco (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di levodropropizina con farmaci sedativi, soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.5).

Gli antitussivi forniscono un sollievo sintomatico e sono destinati a un uso temporaneo (vedere paragrafo 4.2).

A causa dell'inibizione del riflesso della tosse da parte della levodropropizina, la somministrazione concomitante di espettoranti deve essere evitata, poiché può portare alla ritenzione di muco nelle vie respiratorie, con conseguente aumento del rischio di broncospasmo e infezioni delle vie aeree (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Negli studi di farmacologia umana l'associazione con benzodiazepine non modifica il quadro EEG. Tuttavia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di medicinali sedativi poiché l'effetto sedativo può essere potenziato (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi clinici non hanno evidenziato interazioni con i medicinali usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β_2 -agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici e antistaminici.

Si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di espettoranti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sull'uso di levodropropizina nelle donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva, come ritardo nell'aumento del peso corporeo e nella crescita. Poiché è stato dimostrato il passaggio di levodropropizina attraverso la barriera placentare nei ratti, Levotuss non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

La levodropropizina viene escreta nel latte materno in misura tale da rendere probabili effetti sui neonati/lattanti allattati con latte materno.

Studi sui ratti hanno dimostrato che il farmaco è presente nel latte materno fino a 8 ore dopo la somministrazione.

È stato segnalato un caso di sonnolenza, ipotonia e vomito in un neonato dopo l'assunzione di levodropropizina da parte di una madre che allattava. I sintomi sono comparsi dopo la poppata e si sono risolti spontaneamente con la sospensione dell'allattamento per alcune poppate.

Pertanto, l'uso di questo medicinale durante l'allattamento è controindicato.

È necessario valutare se interrompere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia con Levotuss, tenendo conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia per la donna (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della levodropropizina sulla fertilità umana.

Gli studi sulla fertilità non hanno evidenziato alcun effetto tossico specifico (vedere paragrafo 5.3).

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

Levotuss può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Alcuni effetti indesiderati (ad es. sonnolenza, capogiro e disturbi visivi) possono costituire un rischio in situazioni in cui queste capacità sono di particolare importanza (ad es. guidare veicoli o utilizzare macchinari) (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con levodropropizina si possono verificare palpitazioni, tachicardia, nausea, vomito, diarrea ed eruzione cutanea. Le reazioni riportate come serie sono orticaria e reazioni anafilattiche.

La maggior parte delle reazioni che si verificano scompare una volta interrotto il trattamento, tuttavia, in alcuni casi è necessario un trattamento farmacologico specifico. Le informazioni sotto riportate derivano da studi clinici e da una vasta esperienza post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Elenco delle reazioni avverse

Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità e reazioni anafilattiche.

Disturbi psichiatrici

Nervosismo e alterazione della personalità.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, presincope, sincope, capogiro, tremore, parestesia, crisi tonico-clonica generalizzata, epilessia da piccolo male, sonnolenza e perdita di coscienza.

Patologie dell'occhio

Midriasi, compromissione della visione ed edema delle palpebre.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigine.

Patologie cardiache

Palpitazioni e tachicardia.

Patologie vascolari

Ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dispnea, tosse ed edema del tratto respiratorio.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Orticaria, eritema, eruzione cutanea, prurito, angioedema e reazioni cutanee.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere, edema generalizzato, astenia, stanchezza e dolore toracico.

Popolazione pediatrica

Si presume che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quanto osservato nell'adulto

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio sono stati riportati dolore addominale, vomito, tachicardia, sonnolenza e cefalea.

Gestione

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di levodropropizina. Pertanto, deve essere instaurato un trattamento sintomatico.

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.

È 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 test 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 DL₅₀/DE₅₀ dopo somministrazione orale è tra 16 e 53 a seconda del modello sperimentale di induzione della tosse. I test di tossicità per somministrazioni orali ripetute (4-26 settimane) hanno mostrato che la dose senza effetti tossici è di 24 mg/kg/die.

Gli studi di farmacologia sull'animale hanno mostrato che la levodropropizina non potenzia l'effetto farmacologico di sostanze attive sul sistema nervoso centrale (es. benzodiazepine, alcol, fenitoina, imipramina). Negli animali, il medicinale non modifica l'attività degli anticoagulanti orali, come il warfarin, né interferisce con l'azione ipoglicemizzante dell'insulina.

Gli studi sulla teratogenicità e fertilità come anche gli studi peri e post-natali non hanno rivelato alcun effetto tossico specifico (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi tossicologici sugli animali, alla dose di 24 mg/kg hanno mostrato un ritardo nell'incremento del peso corporeo e della crescita (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi nei ratti hanno mostrato che la levodropropizina attraversa la barriera placentare ed è presente nel latte materno fino a 8 ore dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.6).

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

026752079 – "60 mg/10 ml sciroppo" 10 bustine PET/PE/Al/PE da 10 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 Luglio 2016

Data del rinnovo più recente: 07 Maggio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levotuss 60 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo: levodropropizina 60 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio. Ogni compressa contiene 89,37 mg di lattosio monoidrato corrispondenti a 84,91 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

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:

La dose raccomandata è una compressa fino a 3 volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

Possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio.

Insufficienza renale

Si raccomanda cautela e una valutazione del rapporto rischio/beneficio nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min) e nei pazienti in dialisi.

Durata di trattamento

Il trattamento deve essere continuato fino a scomparsa della tosse. Tuttavia, nel caso in cui dopo 2 settimane di terapia, non si osservi una risposta terapeutica adeguata o i sintomi non siano migliorati, si raccomanda una rivalutazione clinica. Infatti la tosse è un sintomo e deve essere studiata e trattata la patologia causale.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere il medicinale a stomaco vuoto.

Per liberare una compressa è necessario premere sul blister dalla parte in plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- Secrezione bronchiale aumentata;
- Funzionalità mucociliare ridotta (sindrome di Kartagener, discinesia ciliare);
- Compromissione epatica grave;
- Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli antitussivi non devono essere usati nei pazienti con aumentata secrezione bronchiale poiché la soppressione del riflesso della tosse può ostacolare l'eliminazione del muco (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di levodropropizina con farmaci sedativi, soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.5).

Gli antitussivi forniscono un sollievo sintomatico e sono destinati a un uso temporaneo (vedere paragrafo 4.2).

A causa dell'inibizione del riflesso della tosse da parte della levodropropizina, la somministrazione concomitante di espettoranti deve essere evitata, poiché può portare alla ritenzione di muco nelle vie respiratorie, con conseguente aumento del rischio di broncospasmo e infezioni delle vie aeree (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Negli studi di farmacologia umana l'associazione con benzodiazepine non modifica il quadro EEG. Tuttavia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di medicinali sedativi poiché l'effetto sedativo può essere potenziato (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi clinici non hanno evidenziato interazioni con i medicinali usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β_2 -agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici e antistaminici.

Si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di espettoranti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sull'uso di levodropropizina nelle donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva, come ritardo nell'aumento del peso corporeo e nella crescita. Poiché è stato dimostrato il passaggio di levodropropizina attraverso la barriera placentare nei ratti, Levotuss non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano

metodi contraccettivi (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

La levodropropizina viene escreta nel latte materno in misura tale da rendere probabili effetti sui neonati/lattanti allattati con latte materno.

Studi sui ratti hanno dimostrato che il farmaco è presente nel latte materno fino a 8 ore dopo la somministrazione.

È stato segnalato un caso di sonnolenza, ipotonia e vomito in un neonato dopo l'assunzione di levodropropizina da parte di una madre che allattava. I sintomi sono comparsi dopo la poppata e si sono risolti spontaneamente con la sospensione dell'allattamento per alcune poppate.

Pertanto, l'uso di questo medicinale durante l'allattamento è controindicato.

È necessario valutare se interrompere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia con Levotuss, tenendo conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia per la donna (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della levodropropizina sulla fertilità umana.

Gli studi sulla fertilità non hanno evidenziato alcun effetto tossico specifico (vedere paragrafo 5.3).

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

Levotuss può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Alcuni effetti indesiderati (ad es. sonnolenza, **capogiro** e disturbi visivi) possono costituire un rischio in situazioni in cui queste capacità sono di particolare importanza (ad es. guidare veicoli o utilizzare macchinari) (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con levodropropizina si possono verificare palpitazioni, tachicardia, nausea, vomito, diarrea ed eruzione cutanea. Le reazioni riportate come serie sono orticaria e reazioni anafilattiche.

La maggior parte delle reazioni che si verificano scompare una volta interrotto il trattamento, tuttavia, in alcuni casi è necessario un trattamento farmacologico specifico. Le informazioni sotto riportate derivano da studi clinici e da una vasta esperienza post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Elenco delle reazioni avverse

Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità e reazioni anafilattiche.

Disturbi psichiatrici

Nervosismo e alterazione della personalità.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, presincope, sincope, capogiro, tremore, parestesia, crisi tonico-clonica generalizzata, epilessia da piccolo male, sonnolenza e perdita di coscienza.

Patologie dell'occhio

Midriasi, compromissione della visione ed edema delle palpebre.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigine.

Patologie cardiache

Palpitazioni e tachicardia

Patologie vascolari

Ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dispnea, tosse ed edema del tratto respiratorio.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Orticaria, eritema, eruzione cutanea, prurito, angioedema e reazioni cutanee.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere, edema generalizzato, astenia, stanchezza e dolore toracico.

Popolazione pediatrica

Si presume che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quanto osservato nell'adulto

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio sono stati riportati dolore addominale, vomito, tachicardia, sonnolenza e cefalea.

Gestione

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di levodropropizina. Pertanto, deve essere instaurato un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Sedativi della Tosse

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.

È 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 test 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 nè depressione della funzione respiratoria nè 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 DL₅₀/DE₅₀ dopo somministrazione orale è tra 16 e 53 a seconda del modello sperimentale di induzione della tosse. I test di tossicità per somministrazioni orali ripetute (4-26 settimane) hanno mostrato che la dose senza effetti tossici è di 24 mg/kg/die.

Gli studi di farmacologia sull'animale hanno mostrato che la levodropropizina non potenzia l'effetto farmacologico di sostanze attive sul sistema nervoso centrale (es. benzodiazepine, alcol, fenitoina, imipramina). Negli animali, il medicinale non

modifica l'attività degli anticoagulanti orali, come il warfarin, né interferisce con l'azione ipoglicemizzante dell'insulina.

Gli studi sulla teratogenicità e fertilità come anche gli studi peri e post-natali non hanno rivelato alcun effetto tossico specifico (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi tossicologici sugli animali, alla dose di 24 mg/kg hanno mostrato un ritardo nell'incremento del peso corporeo e della crescita (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi nei ratti hanno mostrato che la levodropropizina attraversa la barriera placentare ed è presente nel latte materno fino a 8 ore dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

Il periodo di validità si intende nelle normali condizioni di conservazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianco in PVC/Alu contenuto in scatola di cartone. Confezione da 10 o 20 compresse.

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

026752055 – “60 mg compresse” 10 compresse in blister PVC/Al

026752067 – “60 mg compresse” 20 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 26 novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levotuss 30 mg/5 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

principio attivo: levodropropizina 600 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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sintomatica della tosse

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

La dose raccomandata è 10 ml di sciroppo fino a 3 volte al giorno ad intervalli di almeno 6 ore.

Bambini da 10 a 20 kg

La dose raccomandata è 3 ml di sciroppo 3 volte al giorno.

Bambini da 20 a 30 kg

La dose raccomandata è 5 ml di sciroppo 3 volte al giorno.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio.

Insufficienza renale

Si raccomanda cautela e una valutazione del rapporto rischio/beneficio nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min) e nei pazienti in dialisi.

Durata di trattamento

Il trattamento deve essere continuato fino a scomparsa della tosse. Tuttavia, nel caso in cui dopo 2 settimane di terapia, non si osservi una risposta terapeutica adeguata o i sintomi non siano migliorati, si raccomanda una rivalutazione clinica.

Infatti la tosse è un sintomo e deve essere studiata e trattata la patologia causale.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere il medicinale a stomaco vuoto.

Nella confezione è annesso un bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 3, 5 e 10 ml. Per aprire la confezione è necessario premere con forza il tappo e ruotare contemporaneamente in senso antiorario.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Secrezione bronchiale aumentata;
- Funzionalità mucociliare ridotta (sindrome di Kartagener, discinesia ciliare);
- Compromissione epatica grave;
- Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6);
- Bambini di età inferiore a 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli antitussivi non devono essere usati nei pazienti con aumentata secrezione bronchiale poiché la soppressione del riflesso della tosse può ostacolare l'eliminazione del muco (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di levodropropizina con farmaci sedativi, soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.5).

Gli antitussivi forniscono un sollievo sintomatico e sono destinati a un uso temporaneo (vedere paragrafo 4.2).

A causa dell'inibizione del riflesso della tosse da parte della levodropropizina, la somministrazione concomitante di espettoranti deve essere evitata, poiché può portare alla ritenzione di muco nelle vie respiratorie, con conseguente aumento del rischio di broncospasmo e infezioni delle vie aeree (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

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 sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene **metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato**. 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 cioè essenzialmente senza sodio.

Questo medicinale contiene 41 mg di sodio per dose giornaliera da 20 ml (10 ml per 2 volte 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 (10 ml per 3 volte nell'arco della giornata), equivalente al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Negli studi di farmacologia umana l'associazione con benzodiazepine non modifica il quadro EEG. Tuttavia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di medicinali sedativi poiché l'effetto sedativo può essere potenziato (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi clinici non hanno evidenziato interazioni con i medicinali usati nel trattamento di patologie broncopolmonari quali β_2 -agonisti, metilxantine e derivati, corticosteroidi, antibiotici e antistaminici.

Si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di espettoranti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sull'uso di levodropropizina nelle donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva, come ritardo nell'aumento del peso corporeo e nella crescita. Poiché è stato dimostrato il passaggio di levodropropizina attraverso la barriera placentare nei ratti, Levotuss non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

La levodropropizina viene escreta nel latte materno in misura tale da rendere probabili effetti sui neonati/lattanti allattati con latte materno.

Studi sui ratti hanno dimostrato che il farmaco è presente nel latte materno fino a 8 ore dopo la somministrazione.

È stato segnalato un caso di sonnolenza, ipotonia e vomito in un neonato dopo l'assunzione di levodropropizina da parte di una madre che allattava. I sintomi sono comparsi dopo la poppata e si sono risolti spontaneamente con la sospensione dell'allattamento per alcune poppate.

Pertanto, l'uso di questo medicinale durante l'allattamento è controindicato.

È necessario valutare se interrompere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia con Levotuss, tenendo conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia per la donna (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della levodropropizina sulla fertilità umana.

Gli studi sulla fertilità non hanno evidenziato alcun effetto tossico specifico (vedere paragrafo 5.3).

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

Levotuss può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Alcuni effetti indesiderati (ad es. sonnolenza, capogiro e disturbi visivi) possono costituire un rischio in situazioni in cui queste capacità sono di particolare importanza (ad es. guidare veicoli o utilizzare macchinari) (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con levodropropizina si possono verificare palpitazioni, tachicardia, nausea, vomito, diarrea ed eruzione cutanea. Le reazioni riportate come serie sono orticaria e reazioni anafilattiche.

La maggior parte delle reazioni che si verificano scompare una volta interrotto il trattamento, tuttavia, in alcuni casi è necessario un trattamento farmacologico specifico. Le informazioni sotto riportate derivano da studi clinici e da una vasta esperienza post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Elenco delle reazioni avverse

Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità e reazioni anafilattiche.

Disturbi psichiatrici

Nervosismo e alterazione della personalità.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, presincope, sincope, capogiro, tremore, parestesia, crisi tonico-clonica generalizzata, epilessia da piccolo male, sonnolenza e perdita di coscienza.

Patologie dell'occhio

Midriasi, compromissione della visione ed edema delle palpebre.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigine.

Patologie cardiache

Palpitazioni e tachicardia.

Patologie vascolari

Ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dispnea, tosse ed edema del tratto respiratorio.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Orticaria, eritema, eruzione cutanea, prurito, angioedema e reazioni cutanee.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere, edema generalizzato, astenia stanchezza e dolore toracico.

Popolazione pediatrica

Si presume che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quanto osservato nell'adulto.

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio sono stati riportati dolore addominale, vomito, tachicardia, sonnolenza e cefalea.

Gestione

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di levodropropizina. Pertanto, deve essere instaurato un trattamento sintomatico.

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.

È 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 test 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 spiazzava 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 DL₅₀/DE₅₀ dopo somministrazione orale è tra 16 e 53 a seconda del modello sperimentale di induzione della tosse. I test di tossicità per somministrazioni orali ripetute (4-26 settimane) hanno mostrato che la dose senza effetti tossici è di 24 mg/kg/die.

Gli studi di farmacologia sull'animale hanno mostrato che la levodropropizina non potenzia l'effetto farmacologico di sostanze attive sul sistema nervoso centrale (es. benzodiazepine, alcol, fenitoina, imipramina). Negli animali, il medicinale non modifica l'attività degli anticoagulanti orali, come il warfarin, né interferisce con l'azione ipoglicemizzante dell'insulina.

Gli studi sulla teratogenicità e fertilità come anche gli studi peri e post-natali non hanno rivelato alcun effetto tossico specifico (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi tossicologici sugli animali, alla dose di 24 mg/kg hanno mostrato un ritardo nell'incremento del peso corporeo e della crescita (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi nei ratti hanno mostrato che la levodropropizina attraversa la barriera placentare ed è presente nel latte materno fino a 8 ore dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.6).

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

3 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

Flacone in vetro scuro, capacità 220 ml, contenente 200 ml di soluzione, sigillato con tappo child-proof in plastica e bicchiere dosatore graduato in PP neutro.

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

026752016 – "30 mg/5 ml sciroppo" 1 flacone in vetro da 200 ml con chiusura a prova di bambino e bicchiere dosatore

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Novembre 1987

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO