



RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Toceliv 2 mg/ml xarope

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de Toceliv contém:

Bromidrato de dextrometorfano 2 mg

Excipiente com efeito conhecido:

Este medicamento contém 260 mg de solução de sorbitol a 70% em cada 200 ml.

Este medicamento contém 8 mg de propilenoglicol em cada 200 ml.

Este medicamento contém 2 mg de benzoato de sódio em cada 200 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Xarope.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Toceliv está indicado no tratamento sintomático da tosse seca e irritativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e crianças com mais de 12 anos:

- 5 a 10 ml de Toceliv com intervalos de 4 horas

ou

- 15 ml de Toceliv com intervalos de 6-8 horas.

A dose máxima diária é 60 ml de Toceliv que correspondem a 120 mg de bromidrato de dextrometorfano. Não exceder 4 doses diárias (em 24 horas).

População pediátrica

Crianças com idade entre os 6 até os 12 anos:

- 2,5 a 5 ml de Toceliv com intervalos de 4 horas.

A dose máxima diária é 30 ml de Toceliv que correspondem a 60 mg de bromidrato de dextrometorfano. Não exceder 4 doses diárias (em 24 horas).

Toceliv é contraindicado em crianças com menos de 6 anos de idade.

Idosos ou doentes com insuficiência hepática e/ou renal:

A dose inicial deve ser reduzida para metade da dose recomendada.



4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes submetidos a tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Asma.

Insuficiência respiratória.

Doentes com tosse produtiva.

Doença pulmonar obstrutiva crónica.

Pneumonia.

Depressão respiratória.

Crianças com menos de 6 anos de idade.

Doença Hepática Grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não exceder a dose indicada.

Os asmáticos e doentes com patologia hepática devem consultar o médico antes de tomar o medicamento.

Não administrar a crianças com menos de 6 anos sem indicação médica.

Em caso de persistência dos sintomas, consultar o médico.

Antes da prescrição de um tratamento antitussivo deve despistar-se as possíveis causas de tosse que requeiram tratamento específico.

Este medicamento não deve ser utilizado em casos de tosse persistente ou crónica, tais como tosse do fumador, asma ou enfisema, ou quando a tosse é muito produtiva, visto poder diminuir a expectoração e, conseqüentemente, aumentar a resistência das vias aéreas.

Não se recomenda a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Se a tosse persistir durante mais de uma semana ou se for acompanhada de febre elevada, erupções cutâneas ou cefaleia persistente, a situação clínica deverá ser avaliada.

O dextrometorfano pode conduzir ao desenvolvimento de dependência. Após longos períodos de administração, os doentes podem desenvolver tolerância, assim como dependência psíquica e física. Os doentes com tendência para abuso ou dependência só devem tomar Toceliv durante curtos períodos de tempo e sob estreita vigilância médica.

Foram notificados casos de abuso e de dependência de dextrometorfano. Recomenda-se particular precaução em adolescentes e jovens adultos, assim como em doentes com histórico de abuso de drogas ou de substâncias psicoativas.

Síndrome serotoninérgica

Foram notificados efeitos serotoninérgicos, incluindo o desenvolvimento de síndrome serotoninérgica potencialmente fatal, para o uso concomitante de dextrometorfano com agentes serotoninérgicos, tais como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), fármacos que comprometem o metabolismo da serotonina (incluindo os inibidores da monoaminoxidase (IMAO)) e inibidores do CYP2D6.



A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e sintomas gastrointestinais.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento com Tocoliv deve ser descontinuado.

O dextrometorfano é metabolizado pelo citocromo hepático P450 2D6. A atividade desta enzima é determinada geneticamente. Cerca de 10% da população geral é metabolizadora fraca do CYP2D6. O dextrometorfano poderá causar efeitos exagerados e/ou prolongados nos metabolizadores fracos e nos doentes que usam concomitantemente inibidores do CYP2D6. Assim, recomenda-se precaução nos doentes que são metabolizadores fracos do CYP2D6 ou que tomam inibidores do CYP2D6 (consultar também a secção 4.5).

População pediátrica (apenas para produtos com indicação pediátrica abaixo dos 12 anos de idade)

Em caso de sobredosagem, podem ocorrer efeitos indesejáveis graves em crianças, incluindo distúrbios neurológicos. Os prestadores de cuidados devem ser aconselhados a não ultrapassar a dose recomendada.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento prévio ou concomitante com antidepressores do tipo IMAO (inibidores da monoaminoxidase) pode conduzir ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica com os seguintes sintomas característicos: hiperatividade neuromuscular (tremor, clónus, mioclónus, hiper-reflexia, rigidez piramidal), hiperatividade autonómica (diaforese, febre, taquicardia, midríase) e estado mental alterado (agitação, excitação, confusão).

A administração concomitante de medicamentos que inibam o sistema enzimático do citocromo P450-2D6 a nível hepático e, por conseguinte, o metabolismo do dextrometorfano – nomeadamente amiodarona, quinidina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, propafenona, tioridazina, cimetidina e ritonavir – pode aumentar a concentração de dextrometorfano. Estes efeitos podem ocorrer se algum dos medicamentos mencionados tiver sido administrado recentemente, mesmo que a toma já tenha sido cessada.

Inibidores do CYP2D6

O dextrometorfano é metabolizado pelo CYP2D6 e possui um metabolismo extensivo de primeira passagem. O uso concomitante de inibidores potentes da enzima CYP2D6 pode aumentar as concentrações de dextrometorfano no corpo para níveis muito mais elevados do que o normal. Isto aumenta o risco de efeitos tóxicos do dextrometorfano no doente (agitação, confusão, tremores, insónia, diarreia e depressão respiratória), bem como desenvolvimento da síndrome de serotonina. Inibidores potentes da enzima CYP2D6 são a fluoxetina, paroxetina, quinidina e a terbinafina. Em uso concomitante com a quinidina, as concentrações plasmáticas do dextrometorfano aumentaram até



20 vezes, o que aumentou os efeitos adversos do agente no sistema nervoso central. A amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropiona, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina e tioridazina também tem efeitos semelhantes no metabolismo do dextrometorfano. Se for necessário usar concomitantemente inibidores do CYP2D6 e dextrometorfano, o doente deve ser vigiado e poderá ser necessário reduzir a dose de dextrometorfano.

O álcool pode potencializar o efeito sedativo de Toceliv. A diminuição da vigilância resultante pode tornar perigosa a condução de veículos ou a utilização de máquinas. Assim, o consumo de bebidas alcoólicas ou de outros medicamentos contendo álcool deverá ser evitado.

A administração concomitante de medicamentos com efeito supressor sobre o sistema nervoso central, pode provocar potenciação mútua. Medicamentos como os inibidores da ECA podem causar tosse, pelo que antes da sua administração deve-se consultar um médico.

Os seguintes medicamentos não devem ser tomados concomitantemente com Toceliv:

- Bupropiom.
- Isoniazida.
- Linezolida.
- Moclobemida.
- Pargilina.
- Procarbazina.
- Selegilina.
- Sibutramina.
- Tranilcipromina.
- Anti-inflamatórios (celecoxib, parecoxib ou valdecoxib).
- Expetorantes e mucolíticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos experimentais e os observacionais da prática clínica realizados até à data não revelaram efeitos teratogénicos do dextrometorfano. Contudo, deve evitar-se a administração de dextrometorfano durante a gravidez.

Amamentação

O dextrometorfano é excretado no leite materno. Consequentemente, a administração deste medicamento está contraindicada durante a fase de amamentação.

Fertilidade

Não existem dados do dextrometorfano sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se esperam efeitos, no entanto, caso surjam tonturas não deve conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência de efeitos indesejáveis baseia-se nas seguintes categorias de convenção MedDRA sobre frequência:



Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Perturbações do foro psiquiátrico, Doenças do sistema nervoso, Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: tonturas, fadiga, sonolência, vertigens, confusão mental

Muito raros: febre, dores de cabeça prolongadas. Foram notificados casos de dependência associada ao abuso do dextrometorfano.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: distonia

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: alergia (hipersensibilidade)

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: náuseas, vômitos e perturbações gastrointestinais, obstipação

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

A sobredosagem com dextrometorfano pode estar associada a náuseas, vômitos, distonia, agitação, confusão, sonolência, letargia, nistagmo, cardiotoxicidade (taquicardia, ECG anormal, incluindo prolongamento do intervalo QTc), ataxia, psicose tóxica com alucinações visuais, hiperexcitabilidade.

Em caso de sobredosagem massiva, os seguintes sintomas podem ser observados: coma, depressão respiratória e convulsões.

Tratamento

- Pode ser administrado carvão ativado em doentes assintomáticos que tenham ingerido doses excessivas de dextrometorfano durante a hora anterior.



- Para doentes que tenham ingerido dextrometorfano e que estão sedados ou comatosos, deve ser considerado o tratamento com naloxona, nas doses habituais, para o tratamento da sobredosagem com agentes opióides. A administração de benzodiazepinas para convulsões e de benzodiazepinas e medidas externas de arrefecimento podem ser utilizadas para o tratamento da hipertermia com origem na síndrome serotoninérgica.

Ocorreram casos de abuso de medicamentos contendo dextrometorfano, podendo surgir efeitos adversos graves, como ansiedade, pânico, perda de memória, taquicardia, letargia, hipertensão ou hipotensão, midríase, vertigem, perturbações gastrointestinais, fala arrastada, febre, taquipneia, danos cerebrais, ataxia, perda de consciência, arritmias e morte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.2.1 Aparelho respiratório. Antitússicos e expectorantes. Antitússicos, código ATC: R05DA09

O bromidrato de dextrometorfano é um derivado 3-metoxi do levorfanol. Tem um efeito antitússico, mas não possui propriedades analgésicas, depressoras da função respiratória ou psicomiméticas nas doses terapêuticas e é-lhe atribuído um potencial aditivo ligeiro.

O dextrometorfano é um supressor da tosse. Atua a nível central no centro da tosse, ao nível do centro medular da tosse, elevando o limiar para o desencadeamento da tosse.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

A farmacocinética do dextrometorfano é variável de sujeito para sujeito. É, no entanto, bem absorvido ao nível do tubo digestivo (70% da dose administrada), e é rapidamente distribuído nos tecidos. O seu grau de ligação às proteínas não é conhecido.

Metabolização

O dextrometorfano é objeto de um metabolismo de primeira passagem rápido e extensivo no fígado após administração oral. A O-desmetilação geneticamente controlada (CYP2D6) é o determinante principal da farmacocinética do dextrometorfano em voluntários humanos. Uma metabolização rápida na primeira passagem hepática (semivida plasmática de 1,80h) explica as relativamente baixas concentrações plasmáticas em dextrometorfano não metabolizado. (A título de exemplo, máximo de 3 nanogramas por ml após ingestão de 30 mg de produto). O dextrometorfano é em grande parte metabolizado em metabolitos ativos (dextrofanol, 3-hidroximorfinano e, com outros valores, 3-metoximorfinano), sendo posteriormente conjugados (glucoronidos e sulfoconjugados). Parece haver fenótipos distintos para este processo de oxidação que resultam numa farmacocinética altamente variável entre os sujeitos. O dextrometorfano não metabolizado, juntamente com os três metabolitos morfínicos desmetilados: dextrofanol (também conhecido como 3-hydroxy-N-methylmorphinan), 3-hidroximorfinano e 3-metoximorfinano, foram identificados como produtos conjugados na urina.



A taxa plasmática máxima obtida por estes metabolitos é obtida ao fim de 2 horas. A título de exemplo, as concentrações máximas detetadas no plasma após ingestão de 60 mg de dextrometorfano estão compreendidas entre 30 e 800 nanogramas por ml para o dextrometorfano e entre 30 e 500 nanogramas por ml para o 3-hidroxi morfino. À dose eficaz (15 mg no adulto), a ação antitússica do dextrometorfano começa 15 a 30 minutos após a administração, e dura 5 a 6 horas. O dextrometorfano, que também possui uma acção antitússica, é o metabolito principal. Em alguns indivíduos, o metabolismo é efectuado mais lentamente e o dextrometorfano inalterado predomina no sangue e na urina.

Excreção

A excreção é essencialmente urinária. 30 a 60% da dose administrada pode ser encontrada na urina de 24 horas, essencialmente sob a forma de derivados conjugados do dextrometorfano (concentração: cerca de 20 microgramas/ml, 40% da dose ingerida), do 3-hidroxi morfino (20% da dose ingerida) e na forma não metabolizada (menos de 10% da dose ingerida). O 3-metoximorfino é excretado em pequena quantidade que é difícil de avaliar com precisão (menos de 1% da dose ingerida).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A experiência adquirida com a utilização de dextrometorfano ao longo dos anos não levou ao aparecimento de efeitos teratogénicos. Não existem dados disponíveis sobre o potencial carcinogénico e mutagénico a longo termo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sacarina sódica
Propilenoglicol
Ácido cítrico anidro
Aroma de pêsego
Benzoato de sódio
Solução de sorbitol 70%
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Após abertura do frasco: 6 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente



Frasco de vidro âmbar com dispositivo de medida. Cada frasco contém 200 ml de xarope.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lotes 15 e 16
3450-232 Mortágua, Portugal
Tel.: +351 231 920 250
Fax: +351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5704234 – 200 ml de xarope, 2 mg/ml, frasco de vidro âmbar

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de outubro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO