

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levosol, 60 mg/mL, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL roztworu zawiera 60 mg lewodropropizyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 mL roztworu zawiera 490 mg maltitolu ciekłego, 14,5 mg glikolu propylowego (E 1520), 1,45 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór.

Klarowny, przezroczysty do lekko żółtawego, jednorodny roztwór bez mechanicznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe kaszlu suchego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

20 kropli (co odpowiada 60 mg) do 3 razy na dobę w odstępach co najmniej 6 godzin, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 kropli trzy razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Produktu leczniczego Levosol nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dzieci w wieku powyżej 2 lat

Do 3 dawek na dobę w odstępie co najmniej 6 godzin, zgodnie z następującym schematem:

Masa ciała dziecka [kg]	Liczba kropli
7 - 10	3
11 - 13	4
14 - 16	5
17 - 19	6
20 - 22	7
23 - 25	8
26 - 28	9

29 - 31	10
32 - 34	11
35 - 37	12
38 - 40	13
41 - 43	14
44 - 46	15
>46	20

Leczenie należy kontynuować aż do ustąpienia kaszlu lub zgodnie z zalecaniem lekarza.

W przypadku, gdy kaszel nie ustępuje po 7 dniach stosowania produktu leczniczego, wskazane jest przerwanie leczenia i zasięgnięcie porady lekarza.

Należy pamiętać, że kaszel jest objawem i należy rozpoznać, a następnie leczyć chorobę, która jest jego przyczyną.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Levosol należy stosować doustnie. Krople najlepiej rozcieńczyć w połowie szklanki wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie należy stosować produktu leczniczego u osób z obfitą wydzieliną oskrzelową i zaburzeniami czynności rzęsek nabłonka oskrzelowego (zespół Kartagenera, dyskineza rzęsek) lub przyjmujących leki o działaniu upłynniającym wydzielinę.

Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Obserwowany brak istotnych zmian profilu farmakokinetycznego lewodropropizyny wraz z wiekiem sugeruje, że modyfikacja dawek czy odstępów między kolejnymi dawkami u osób w podeszłym wieku prawdopodobnie nie jest konieczna. W każdym razie, wobec dowodów na zmiany wrażliwości na wiele leków u osób w podeszłym wieku, w tej grupie pacjentów należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lewodropropizyny.

Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 35 mL/min).

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie przy jednoczesnym stosowaniu leków uspokajających u szczególnie wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwkaszlowe to leki stosowane objawowo, przeznaczone do stosowania w okresie zanim zostanie rozpoznana przyczyna kaszlu i (lub) zanim zostanie wyleczona choroba powodująca ten kaszel.

Ze względu na brak informacji o wpływie posiłków na wchłanianie produktu leczniczego, zaleca się jego zażywanie między posiłkami.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoetan

Produkt leczniczy Levosol zawiera metylu parahydroksybenzoesan, który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego), takie jak kontaktowe zapalenie skóry, rzadko: reakcje natychmiastowe, jak pokrzywka czy skurcz oskrzeli.

Maltitol

Produkt leczniczy Levosol zawiera maltitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Glikol propylenowy

Produkt leczniczy Levosol zawiera 14,5 mg glikolu propylenowego w jednym mililitrze roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach farmakologicznych na zwierzętach wykazano, że lewodropropizyna nie nasila działania substancji wpływających na ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepin, alkoholu, fenytoiny, imipraminy). U zwierząt nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych (takich jak warfaryna) ani na hipoglikemizujący efekt insuliny. W badaniach farmakologicznych u ludzi produkt leczniczy w połączeniu z benzodiazepinami nie powodował modyfikacji zapisu krzywej EEG. U osób szczególnie wrażliwych należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego zażywania leków uspokajających (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne nie wykazały żadnych interakcji z produktami leczniczymi stosowanymi w przypadku chorób oskrzeli i płuc, takimi jak agoniści receptora beta-2-adrenergicznego, metyloksantyny i ich pochodne, kortykosteroidy, antybiotyki, produkty lecznicze regulujące wydzielanie śluzu i przeciwhistaminowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania nad potencjalnym działaniem teratogennym lewodropropizyny oraz jej wpływem na płodność i rozrodczość, a także badania dotyczące okresu około- i poporodowego nie ujawniły żadnych specyficznych działań toksycznych leku.

Ciąża

Ponieważ w badaniach toksykologicznych na zwierzętach, przy dawce 24 mg/kg obserwowano niewielkie opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu, a lewodropropizyna wykazuje zdolność przenikania bariery łożyskowej u szczurów, produkt leczniczy jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub zamierzających zajść w ciążę, ponieważ bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie jest udokumentowane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach wykazano, że lewodropropizynę można wykryć w mleku karmiącej samicy do 8 godzin po podaniu, zatem stosowanie produktu leczniczego w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań oceniających zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn. Jednakże, ponieważ w rzadkich przypadkach produkt leczniczy może powodować senność (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy zamierzają prowadzić pojazdy bądź obsługiwać maszyny i poinformować ich o takiej ewentualności.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia lewodropropizyną może wystąpić kołatanie serca, tachykardia, nudności, wymioty, biegunka i rumień.

Zgłaszano pokrzywkę i reakcję anafilaktyczną jako ciężkie działania niepożądane. Większość działań niepożądanych występujących po zastosowaniu lewodropropizyny nie jest ciężkich, a objawy ustępują po przerwaniu leczenia, a w niektórych przypadkach po zastosowaniu leczenia farmakologicznego.

Zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana - częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) są następujące:

Zaburzenia oka

Rozszerzenie źrenic, obustronna ślepotą.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne i rzekomoanafilaktyczne, obrzęk powiek, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Zaburzenia psychiczne

Drażliwość, senność, zmiany osobowości lub zaburzenia osobowości.

Zaburzenia układu nerwowego

Omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, drżenia, parestezje, drgawki kloniczno-toniczne, napady typu petit mal, śpiączka hipoglikemiczna.

Zaburzenia serca

Tachykardia i inne zaburzenia rytmu, obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Duszność, kaszel, obrzęk układu oddechowego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bóle żołądka, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pokrzywka, rumień, osutka, świąd, zapalenie języka i aftowe zapalenie jamy ustnej, epidermoliza.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie kończyn dolnych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ogólne złe samopoczucie, uogólniony obrzęk, astenia.

Dzieci i młodzież

U jednego noworodka opisano senność, obniżenie napięcia mięśni oraz wymioty, co przypisano przedostaniu się do organizmu dziecka lewodropropizyny zażywanej przez karmiącą piersią matkę. Objawy pojawiły się po karmieniu i ustąpiły spontanicznie po ominięciu kilku karmień (piersi).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych po podaniu pojedynczej dawki do 240 mg oraz do 120 mg, trzy razy na dobę, przez 8 kolejnych dni.

Znane są przypadki przedawkowania u dzieci w wieku od 2 do 4 lat. Są to przypadki przypadkowego przedawkowania, które zostały rozwiązane bez konsekwencji. W większości przypadków pacjenci doświadczali bólu brzucha i wymiotów, a w jednym przypadku po przyjęciu 600 mg lewodropropizyny pacjent doświadczył nadmiernego snu i zmniejszonej saturacji tlenem.

W przypadku przedawkowania z ewidentnymi objawami klinicznymi należy natychmiast wdrożyć leczenie objawowe oraz, w razie konieczności, zastosować typowe postępowanie doraźne (płukanie żołądka, węgiel aktywowany, pozajelitowa podaż płynów, itd.).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w kaszlu i przeziębieniu: inne leki przeciwkaszlowe.
Kod ATC: R05DB27

Mechanizm działania

Lewodropropizyna, S(-)-3-(4-fenyl-piperazyn-1-yl)-propano-1,2-diol, jest związkiem otrzymywanym na drodze syntezy stereospecyficznej. Jest to lek cechujący się głównie obwodowym (o punkcie uchwytu w oskrzelach i tchawicy) działaniem przeciwkaszlowym i znoszącym skurcz oskrzeli: u zwierząt stwierdzono także działanie miejscowo znieczulające leku.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach na zwierzętach, skuteczność działania przeciwkaszlowego podanej doustnie lewodropropizyny okazała się równa lub wyższa niż skuteczność działania dropropizyny i kloperastyny. Efekt działania leków oceniano dla kaszlu wywołanego przez bodźce obwodowe, takie jak drażnienie substancjami chemicznymi, mechaniczne pobudzanie tchawicy oraz stymulacja elektryczna włókien aferentnych nerwu błędnego. Aktywność leku w przypadku kaszlu spowodowanego bodźcami centralnymi, takimi jak elektryczna stymulacja tchawicy u świnki morskiej, jest około dziesięciokrotnie mniejsza od aktywności kodeiny, podczas gdy stosunek siły działania tych dwóch leków w testach stymulacji obwodowej (z kwasem cytrynowym, wodą amoniakalną, kwasem siarkowym) mieści się w przedziale 0,5-2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Lewodropropizyna nie działa po podaniu do komór mózgu u zwierząt. Sugeruje to, że u podłoża działania przeciwkaszlowego tego związku leży mechanizm obwodowy, a nie działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Porównanie skuteczności lewodropropizyny i kodeiny podawanych doustnie i w postaci aerozolu, w celu zapobiegania wystąpienia kaszlu indukowanego eksperymentalnie u świnki morskiej, dodatkowo potwierdza obwodowe działanie lewodropropizyny; jak się okazuje, lewodropropizyna jest tak samo lub bardziej skuteczna niż kodeina po podaniu w postaci aerozolu, ale w przypadku podania doustnego jej działanie jest dwukrotnie słabsze od kodeiny.

Mechanizm działania przeciwkaszlowego lewodropropizyny polega na hamującym wpływie na włókna C. W szczególności okazało się, że lewodropropizyna wykazuje *in vitro* zdolność hamowania uwalniania z włókien C neuropeptydów związanych z przewodzeniem bodźców czuciowych. U znieczulonych kotów lek znacząco obniża aktywację włókien C i znosi związane z tym odruchy.

Lewodropropizyna wykazuje znacznie mniejszą aktywność niż dropropizyna w opanowywaniu drżenia indukowanego oksotremoryną oraz drgawek indukowanych pentametylenotetrazolem, a także znacznie mniejszy wpływ na spontaniczną ruchliwość u myszy.

Lewodropropizyna nie wypiera naloksonu z receptorów opioidowych w mózgu szczura; nie wpływa modyfikująco na zespół abstynencyjny po odstawieniu morfiny, a przerwanie podawania tego leku nie wywołuje zachowań o typie uzależnienia.

Lewodropropizyna nie powoduje depresji oddechowej ani istotnych objawów sercowo-naczyniowych u zwierząt; nie powoduje również zapać.

W zakresie drzewa oskrzelowego lewodropropizyna hamuje skurcz oskrzeli wywołany histaminą, serotoniną i bradykininą. Lek nie hamuje natomiast skurczu oskrzeli indukowanego acetylocholiną, wykazując tym samym brak działania antycholinergicznego. W modelach zwierzęcych ED_{50} dla działania znoszącego skurcz oskrzeli jest porównywalne do tej wartości dla działania przeciwkaszlowego.

U zdrowych ochotników dawka 60 mg pozwalała zmniejszyć na okres co najmniej 6 godzin natężenie kaszlu indukowanego aerozolem zawierającym kwas cytrynowy.

Wiele dowodów eksperymentalnych wskazuje na skuteczność kliniczną lewodropropizyny w hamowaniu kaszlu o różnej etiologii, jak np. kaszel w przebiegu raka płuc, kaszel związany z zakażeniami górnych i dolnych dróg oddechowych czy krztusiec. Działanie przeciwkaszlowe leku w zasadzie jest porównywalne z lekami o działaniu ośrodkowym, w odróżnieniu od których lewodropropizyna posiada lepszy profil tolerancji, głównie w odniesieniu do ośrodkowego działania uspokajającego.

W dawkach terapeutycznych lewodropropizyna nie wpływa u ludzi na kształt krzywej EEG ani na funkcje psychomotoryczne. Nie stwierdzono zmian w zakresie parametrów układu sercowo-naczyniowego u zdrowych ochotników otrzymujących do 240 mg lewodropropizyny.

U ludzi lek nie powoduje depresji oddechowej ani nie zaburza oczyszczania śluzowo-rzęskowego. W szczególności, w jednym z ostatnich badań wykazano, że lewodropropizyna nie działa depresyjnie na ośrodki oddechowe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, zarówno w warunkach oddechu spontanicznego jak i w warunkach hiperkapnii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania farmakokinetyczne przeprowadzono u szczurów, psów i ludzi. Okazało się, że wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie leku są bardzo podobne u tych trzech badanych gatunków, przy czym biodostępność leku po podaniu doustnym wynosiła powyżej 75%. Odzysk radioaktywności po doustnym podaniu leku osiągnął 93%.

Dystrybucja

U ludzi lewodropropizyna wiąże się z białkami osocza w bardzo niewielkim stopniu (11-14%). Podobne wartości obserwuje się u psów i szczurów.

Metabolizm

Lewodropropizyna szybko wchłania się po doustnym podaniu u ludzi i ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. Okres półtrwania wynosi około 1 do 2 godzin.

Eliminacja

Lek wydalaný jest głównie z moczem, w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów (lewodropropizyna skoniugowana oraz wolna i skoniugowana p-hydroksylewodropropizyna). Ilość leku i powyższych metabolitów wydalona z moczem w ciągu 48 godzin wynosi około 35% podanej dawki. Badania z zastosowaniem dawek wielokrotnych wykazały, że ósmiodniowe leczenie (3 razy na dobę) nie zmienia profilu wchłaniania i wydalania leku, co wyklucza zjawiska kumulacji leku i wzmagania własnego metabolizmu (samoindukcji).

Nie stwierdza się istotnych zmian profilu farmakokinetyki leku u dzieci, pacjentów w podeszłym

wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostre objawy toksyczności u szczurów, myszy i świnek morskich wystąpiły po dawkach doustnych wynoszących - odpowiednio - 886,5 mg/kg mc., 1287 mg/kg mc. i 2492 mg/kg mc. Indeks terapeutyczny dla świnki morskiej, obliczony jako stosunek DL_{50}/DE_{50} po doustnym podaniu leku, zawiera się między 16 a 53 (w eksperymentalnym modelu kaszlu indukowanego). Badania toksyczności doustnych dawek wielokrotnych (4-26 tygodni) wykazały, że dawka dobową nie wykazującą działania toksycznego wynosi 24 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltitol ciekły

Kwas cytrynowy

Glikol propylenowy (E 1520)

Aromat malinowy [maltodekstryna kukurydziana, trioctan glicerolu (E 1518), substancje poprawiające smak]

Sukraloza

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Aromat miętowy [mentol pochodzenia naturalnego, olejek z mięty pieprzowej *Mentha piperita* L., olejek z mięty kędzierzawej *Mentha spicata* L., maltodekstryna, guma arabska (E 414), glikol propylenowy (E 1520)]

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 9 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z mieszaniny HDPE i LDPE, z kroplomierzem i zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym z mieszaniny HDPE i LDPE, w tekturowym pudełku.

30 mL

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o.
Elizówka, ul. Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO