CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LevoDril, 6 mg/mL, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL syropu zawiera: 6 mg lewodropropizyny *(Levodropropizinum).*

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
1 mL syropu zawiera:
- metylu parahydroksybenzoesan (E 218) – 1 mg,
- propylu parahydyroksybenzoesan (E 216) – 0,2 mg,
- sacharoza – 400 mg,
- etanol (składnik aromatu) – 1,39 mg,
- geraniol, citral (składniki kompozycji zapachowej aromatu pomarańczowego, płynnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop, klarowny, barwy od przezroczystej do słomkowej, o charakterystycznym, pomarańczowym smaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nieproduktywnego kaszlu.
Produkt leczniczy LevoDril jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 2 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Produkt leczniczy stosuje się do 3 razy na dobę w odstępach co najmniej 6 godzin.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej
10 mL syropu do 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

Masa ciała	Pojedyncza dawka	Całkowita dawka dobowa (w ciągu 24 godzin)
do 12 kg	2 mL	do 6 mL
12,5 – 18 kg	3 mL	do 9 mL
18,5 – 24 kg	4 mL	do 12 mL
24,5 – 30 kg	5 mL	do 15 mL
30,5 – 36 kg	6 mL	do 18 mL

36,5 – 42 kg	7 mL	do 21 mL

W uzasadnionych przypadkach całkowita dawka dobowa może zostać zwiększona do 1 mL syropu na kg masy ciała.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat
Produktu leczniczego LevoDril nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.3).

Maksymalny czas trwania leczenia bez konsultacji lekarskiej wynosi 7 dni.
W przypadku, gdy kaszel nie ustępuje po siedmiu dniach stosowania produktu leczniczego LevoDril, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.
Należy pamiętać, że kaszel jest objawem i należy rozpoznać, a następnie leczyć chorobę, która jest jego przyczyną.

Sposób podawania
Produkt leczniczy LevoDril należy stosować doustnie.
Ze względu na brak informacji dotyczących wpływu posiłków na wchłanianie produktu leczniczego LevoDril, zaleca się jego przyjmowanie pomiędzy posiłkami.
Do butelki z syropem dołączona jest miarka, pozwalająca odmierzyć 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL i 10 mL.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie wolno stosować u osób z obfitą wydzieliną oskrzelową i zaburzeniami czynności rzęsek nabłonka oskrzelowego (zespół Kartagenera, dyskineza rzęsek).
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).
- Kaszel produktywny (mokry).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku
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.

Dzieci
Produkt leczniczy nie może być stosowany u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.3).

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

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

Produkt leczniczy LevoDril zawiera sacharozę, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, etanol oraz geraniol i citral (z kompozycji zapachowej), będących składnikiem aromatu pomarańczowego, płynnego.

Produkt leczniczy LevoDril zawiera 4 g sacharozy w 10 mL syropu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.
Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, o których wiadomo, że mogą wywoływać pokrzywkę. Parahydroksybenzoesany zwykle powodują opóźnione reakcje alergiczne, takie jak kontaktowe zapalenie skóry, rzadko: reakcje natychmiastowe, jak pokrzywka czy skurcz oskrzeli.

Aromat pomarańczowy, płynny zawiera w swoim składzie m.in. geraniol i citral - składniki kompozycji zapachowej.

Produkt leczniczy LevoDril zawiera niewielkie ilości etanolu, będącego składnikiem aromatu pomarańczowego, płynnego.

Ten lek zawiera 1,39 mg alkoholu (etanolu) w 1 mL syropu. W przypadku maksymalnej dawki dobowej, ilość alkoholu jest równoważna:
- u dzieci od 2 lat (masa ciała dziecka 10-20 kg) – mniej niż 1 mL piwa i mniej niż 1 mL wina,
- u dzieci od 2 lat (masa ciała dziecka 20-30 kg) – mniej niż 1 mL piwa i mniej niż 1 mL wina,
- u dorosłych – mniej niż 2 mL piwa i mniej niż 1 mL wina.

Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

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 lewodropropizyny 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 lewodropropizyny 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

Ciąża
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.
Niemniej jednak, 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, lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub zamierzających zajść w ciążę, ponieważ bezpieczeństwo stosowania leku w tym stanie 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 leku w okresie laktacji również jest przeciwwskazane.

Płodność
Badania wpływu lewodropropizyny na płodność nie wykazały specyficznych działań toksycznych leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy LevoDril wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Nie prowadzono badań oceniających zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwania maszyn. Niemniej, ponieważ w rzadkich przypadkach produkt leczniczy może powodować senność (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy zamierzają prowadzić pojazdy bądź obsługiwać urządzenia mechaniczne i poinformować ich o takiej ewentualności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z następującą częstością występowania:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Następujące działania niepożądane obserwowano bardzo rzadko (<1/10 000):

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, rumień, osutka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, reakcje skórne.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle żołądka, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje alergiczne i anafilaksja, ogólne złe samopoczucie.
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, zaburzenia równowagi, drżenia, parestezje, przemijające zaburzenia świadomości, ból głowy.
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego.
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość, senność, depersonalizacja.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel, obrzęk błony śluzowej układu oddechowego.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Astenia i osłabienie kończyn dolnych.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Opisano pojedynczy przypadek epidermolizy ze skutkiem śmiertelnym.
Zaburzenia żołądka i jelit	Opisano dwa pojedyncze przypadki odpowiednio zapalenia języka i aftowego zapalenia jamy ustnej z gorączką. U jednej osoby stwierdzono cholestatyczne zapalenie wątroby. Opisano także pojedynczy przypadek śpiączki hipoglikemicznej - u pacjentki

	w podeszłym wieku przyjmującej jednocześnie doustne produkty hipoglikemizujące.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zgłaszano pojedyncze przypadki uogólnionego obrzęku, omdleń i astenii.
Zaburzenia układu nerwowego	Opisano pojedynczy przypadek wystąpienia drgawek kloniczno - tonicznych oraz napadu typu *petit mal.*
Zaburzenia serca	W pojedynczym przypadku opisano zaburzenia rytmu serca w postaci bigeminii przedsionkowej.

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. Znany jest tylko jeden przypadek przedawkowania, który zdarzył się u trzyletniego dziecka, u którego dawka dobowa przyjętej lewodropropizyny wyniosła 360 mg. U pacjenta wystąpił ból brzucha o umiarkowanym nasileniu i wymioty, które ustąpiły bez dalszych konsekwencji.
W przypadku przedawkowania z ewidentnymi objawami klinicznymi należy natychmiast wdrożyć leczenie objawowe oraz, w razie konieczności, zastosować typowe postępowanie doraźne (płukanie żołądka, węgiel aktywny, 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

Lewodropropizyna, S(-)3-(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)-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.

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 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 płuca, 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

Badania farmakokinetyczne przeprowadzono u szczurów, psów i ludzi. Okazało się, że absorpcja, 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%.

Wchłanianie
Lewodropropizyna szybko wchłania się po doustnym podaniu u ludzi i ulega szybkiej dystrybucji w organizmie.

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

Metabolizm i eliminacja
Czas półtrwania wynosi około 1 do 2 godzin. Lek wydalany 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 ośmiodniowe leczenie (3 razy na dobę) nie zmienia profilu wchłaniania i wydalania leku, co wyklucza zjawiska kumulacji leku i wzmagania własnego metabolizmu (samoindukcji).

Dzieci, osoby w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek
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, 1287 mg/kg i 2492 mg/kg. 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 dobowa niewykazująca działania toksycznego wynosi 24 mg/kg.

Toksyczność przewlekła
Badania toksyczności przewlekłej (26 tygodni) przeprowadzono na szczurach i psach, którym podawano lewodropropizynę w dawkach 24, 60 oraz 150 mg/kg mc./dobę. U psów stwierdzono gromadzenie się pigmentu przy dawce 24 mg/kg mc./dobę w błonie migawkowej (trzeciej powiece)

oraz sporadycznie w innych narządach, natomiast przy dawce 150 mg/kg mc./dobę – w wątrobie. Objawy hepatotoksyczności obserwowano u obu gatunków zwierząt przy dawkach 60 mg/kg mc./dobę i większych. Ponadto u szczurów otrzymujących najwyższą dawkę obserwowano zmniejszenie masy macicy.

Toksyczność reprodukcyjna
Badania wpływu na rozwój zarodkowy, płodowy i pourodzeniowy oraz na płodność nie wykazały żadnych szczególnych zaburzeń, z wyjątkiem opóźnienia wzrostu zarodków, które wystąpiło u szczurów przy dawce 24 mg/kg mc.
Lewodropropizyna przenika przez łożysko u szczurów i może być wykrywana w mleku do 8 godzin po podaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Kwas cytrynowy jednowodny
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Aromat pomarańczowy, płynny ORANGE 02 278 NF (zawiera m.in. etanol (68-74%), kompozycję zapachową - geraniol, citral)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki 2 lata, ale nie dłużej niż do końca terminu ważności.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brunatnego typu III lub butelka PET z aluminiową zakrętką z zabezpieczeniem gwarancyjnym i wkładką polietylenową z uszczelnieniem ze spienionego polietylenu (LDPE) oraz miarką z PP o pojemności 16 mL, wyskalowaną na 2/2,5/3/4/5/6/7/7,5/8/9/10/11/12/12,5/13/14/15/16 mL, w tekturowym pudełku.
Butelka ze szkła brunatnego typu III
1 butelka po 120 mL
1 butelka po 150 mL
Butelka PET
1 butelka po 120 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27554

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.12.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO