

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVOZOPİN FORT 60 mg / 5 ml şurup

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Levodropropizin 12 mg / ml

#### Yardımcı madde(ler):

Metil paraben (E218) 1,2 mg/ml

Propil paraben (E216) 0,3 mg/ml

Şeker 350 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak, soluk sarı renkli çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Çeşitli nedenlere bağlı kuru öksürüğün (nonproduktif öksürük) semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

##### Erişkinlerde:

Günde 3 kez ve en az 6'şar saat ara ile 5 ml (60 mg) şurup uygulanır.

### *Çocuklarda:*

3 eşit doza bölünerek en az 6'şar saat ara ile semptomların şiddetine göre günde kilogram başına 3-6 mg uygulanır.

20-30 kg arasındaki hastalarda günde 3 defa 2,5 ml

30 kg'ın üstündeki hastalarda günde 3 defa 5 ml

şeklinde uygulanır.

İlaç; maksimum 7 günlük tedavi dönemini aşmamak kaydı ile, öksürük kaybolana kadar bir doktorun tavsiyesine göre alınmalıdır. Eğer semptomlar bu dönem içinde kaybolmazsa ilacın kullanımına geçici olarak ara verilmeli ve bir doktora danışılmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

Sadece ağızdan kullanım içindir.

İlacın besinlerle birlikte alınmasının emilim üzerinde herhangi bir etkisi olduğu yönünde bir bilgi olmamakla beraber, ilacın yemeklerden bir süre önce veya sonra alınması önerilir.

Ölçek vasıtasıyla kullanılabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Ciddi böbrek yetmezliği vakalarında (kreatinin klirensi < 35 ml/dak); fayda-risk oranı göz önüne alınarak dikkatli kullanılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

LEVOZOPİN FORT pediyatrik hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır. 2 yaş altında kullanımı kontrendikedir. 6 yaş altında kullanılması önerilmez. 10-20 kg arasındaki çocuklarda LEVOZOPİN şurup kullanılır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

LEVOZOPİN FORT dozu yaşlı hastalarda dikkatle saptanmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

İlaca karşı bilinen veya şüphelenilen aşırı duyarlılık vakalarında, gebelik ve emzirme dönemlerinde, 2 yaşın altındaki çocuklarda, ağır karaciğer yetmezliği olan kişilerde, bronkore ve mukosilyer temizlik mekanizmasında azalma olan vakalarda (Kartagener sendromu veya siliyer diskinezi gibi) kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Ciddi böbrek yetmezliği vakalarında (kreatinin klirensi < 35 ml/dak); fayda-risk oranı göz önüne alınarak dikkatli kullanılmalıdır.

Levodropropizin farmakokinetik profilinin yaşlı olgularda anlamlı bir şekilde değişmediğine dair incelemeler, yaşlı hastalarda uygulama aralığının değiştirilmesine gerek olmadığını göstermektedir. Buna karşın yaşlı hastalarda çeşitli ilaçlara karşı duyarlılık değişkenlik gösterebileceğinden, LEVOZOPİN FORT dozu yaşlı hastalarda dikkatle saptanmalıdır.

Öksürük ilaçları semptomatik tedavi sağlarlar ve altta yatan patolojinin tedavisi sağlanıncaya kadar ve/veya tetikleyici neden tespit edilinceye kadar kullanılmalıdır. Bu nedenle, LEVOZOPİN FORT uzun süreli tedavilerde kullanılmamalıdır. Kısa süreli bir tedavinin ardından, belirgin bir sonuç alınmadı ise doktora danışılmalıdır.

Levodropropizin 2 yaş altında kullanımı kontrendikedir. 6 yaş altında kullanılması önerilmez.

Her ne kadar klinik çalışmalar süresince benzodiazepinler ile bir etkileşim gözlenmemişse de, özellikle sedatif ilaç alan duyarlı hastalarda kullanırken dikkatli olunması gerekir (Bkz. Bölüm 4.5)

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İlaç, ürtikere yol açabileceği bildirilen metil paraben ve propil paraben içermektedir. Paraben genelde kontak dermatit gibi gecikmiş reaksiyonlara ve nadiren ürtiker ve bronkospazm gibi ani gelişen reaksiyonlara yol açabilmektedir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Her ne kadar klinik çalışmalar süresince benzodiazepinler ile bir etkileşim gözlenmemişse de, özellikle sedatif ilaç alan duyarlı hastalarda kullanırken dikkatli olunması gerekir.

Hayvanlarda yapılan farmakoloji çalışmaları, levodropropizinin, merkezi sinir sistemi üzerine etki eden aktif maddelerin (örn. benzodiazepinler, alkol, fenitoin, imipramin) farmakolojik

etkilerini potansiyelize etmediğini kanıtlamıştır. Levodropropizin, hayvanlarda, varfarin gibi oral antikoagülanların etkisini değiştirmemekte, ve ayrıca insülinin hipoglisemik etkisi üzerine etki etmemektedir. İnsanlarda yapılan farmakoloji çalışmalarında, benzodiazepinlerle birlikte kullanımı EEG- paternini değiştirmemiştir. Özellikle duyarlı vakalarda, sedatif ilaçlarla birlikte alındığında dikkatli olunması gerekmektedir. Klinik çalışmalar, beta-2 agonistler, metilksantinler ve deriveleri, kortikosteroidler, antibiyotikler, mukoregülatörler ve antihistaminikler gibi bronkopulmoner patolojilerin tedavisinde kullanılan ilaçlarla herhangi bir etkileşim göstermemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların bu ilacı kullanmamaları, etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerekmektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvan toksikoloji çalışmalarında 24 mg/kg dozun vücut ağırlığının artışında ve büyümede hafif bir gecikmeye yol açtığı gözlenmiştir. Levodropropizin sıçan plasenta bariyerini geçebildiği için gebelerde ve gebe kalmayı düşünenlerde güvenliği kanıtlanamadığından kontrendikedir (Bkz.Bölüm 4.3).

Levodropropizin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

##### **Laktasyon dönemi**

Fare deneylerinde ilaç, uygulandıktan 8 saat sonra anne sütünde saptanmıştır. Levodropropizin anne sütüne geçer. Bu nedenle emziren annelerde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Peri-natal ve post-natal çalışmalara ek olarak yapılan fertilité çalışmalarında, herhangi bir spesifik toksik etki gözlenmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerine yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte, uyku haline neden olabileceği için (Bkz: Bölüm 4.8) araç ve makine kullanımı sırasında çok dikkatli olunmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İlaça bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Aşırı duyarlık reaksiyonları.

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Asabiyet, uyku hali, depersonalizasyon (benlik kaybı).

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Yorgunluk-asteni, halsizlik, uyuşukluk, baş ağrısı, vertigo, tremor, parestezi. Bir vakada tonik-klonik konvülsiyonlar ve petit mal ataklar bildirilmiştir.

#### **Göz hastalıkları:**

Bir vakada midriyazis görüldüğü, bir vakada da çift taraflı görme kaybı gözlendiği bildirilmiştir. Her iki vakada da reaksiyonlar ilacın kesilmesi sonrası ortadan kalkmıştır.

#### **Kardiyak hastalıklar:**

Çok seyrek: Çarpıntı, taşikardi.

Bir vakada kardiyak aritmi (atriyal bigeminizm) görüldüğü bildirilmiştir.

#### **Vasküler hastalıklar:**

Çok seyrek: Hipotansiyon.

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Çok seyrek: Dispne, öksürük, solunum yollarında ödem.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok seyrek: Bulantı, kusma, midede yanma ve ağrı, dispepsi, diyare. 2 vakada glosit ve aftöz ateş rapor edilmiştir. Kolestatik hepatitli yaşlı kadın hastanın oral hipoglisemik ilaçla birlikte levodropropizin alımında hipoglisemik koma görüldüğü bildirilmiştir.

### **Deri ve deri-altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik deri döküntüleri, ürtiker, eritem, ekzantem, kaşıntı, anjiyoödem.  
Ölümlü sonuçlanan epidermoliz vakası bildirilmiştir.

### **Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Alt ekstremitelerde asteni ve güçsüzlük.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok seyrek: Alerjik ve anaflaktik reaksiyonlar, genel malazi. Nadir yaygın ödem, senkop ve asteni vakaları bildirilmiştir.

Emziren bir annede levodropropizin alımı sonrasında yenidoğanda uyku hali, hipotoni ve kusma görüldüğü bildirilmiştir. Belirtiler emzirme sonrası ortaya çıktığından emzirmenin kesilmesi sonrasında kendiliğinden ortadan kalkmıştır.

Daha önce belirtilen, yaşlı kadın hastada meydana gelen epidermiyolizis vakasında çoklu tedavinin ölüme neden olduğu ileri sürülmüştür.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

240 mg'a kadar tek doz ya da 8 gün boyunca günde 3 kez 120 mg'lık doz uygulamasından sonra ciddi herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Olası bir doz aşımı durumunda hafif, geçici bir taşikardi olabilir. Sadece, levodropropizinin 360 mg'lık günlük dozu ile tedavi edilen 3 yaşındaki bir çocukta doz aşımı vakası görüldüğü bilinmektedir. Hastada gözlenen şiddetli olmayan karın ağrısı ve bulantı herhangi bir soruna yol açmaksızın iyileşmiştir. Klinik bulgularla kanıtlanan doz aşımı durumlarında, hemen semptomatik tedaviye başlanmalı ve gerekiyorsa geleneksel ilkyardım önlemleri (gastrik lavaj, aktif kömür, parenteral sıvı, vb) uygulanmalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Öksürük Baskılayıcı Diğer İlaçlar

ATC Kodu: R05DB27

Levodropropizinin öksürük kesici etkisi (antitussif) trakeobronşiyal seviyede, periferik tiptedir. C fibrilleri üzerinde inhibitör etki gösterir, nöropeptid salınımını inhibe eder.

Levodropropizin stereospesifik sentez yoluyla üretilen, elde edilen ve kimyasal olarak S(-)3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propan-1,2-diol'e karşılık gelen bir moleküldür.

Antiallerjik ve antibronkoplastik etkiler ile birlikte asıl olarak periferik trakeobronşiyal antitussif etki sağlayan bir ilaçtır. Hayvanlar üzerinde lokal anestetik etkileri de bulunmaktadır.

Hayvanlarda, oral uygulamadan sonra, Levodropropizin'in antitussif aktivitesinin, Dropropizin ve Cloperastin'in, kimyasal bileşenler, trakeanın mekanik uyarılmaları ve vagal afferentlerin elektriksel uyarılması gibi etkenlerin neden olduğu periferik stimülasyona bağlı olarak indüklenen öksürük üzerine olan etkilerine eşit veya onlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Kobaylarda Levodropropizin'in, trakeanın elektriksel uyarılmaları gibi merkezi uyarıcılar nedeniyle indüklenmiş öksürük üzerine olan etkileri kodeininkinden yaklaşık 10 kat daha düşüktür; sitrik asit, amonyum hidrat ve sülfirik asit testi gibi periferik sitümilasyon testlerinde iki ilaç arasındaki potens oranı 0,5 ve 2 arasındadır.

Levodropropizin, hayvanlara intraserebroventrikular olarak verildiğinde aktif değildir. Bu bileşimin antitussif etkisinin periferal mekanizma aracılığıyla olduğunu, merkezi sinir sistemi üzerine etkisi olmadığını gösterir. Ayrıca, kobaylarda deneysel olarak indüklenen öksürüğün önlenmesinde kullanılan, aerosol formda ve oral yoldan verilen Levodropropizin ve Kodein'in etkilerinin karşılaştırılması Levodropropizin'in periferal bölge üzerine etkilerini doğrulamaktadır. Aslında Levodropropizin, aerosol olarak, kodein ile eşit aktivitede veya ondan daha potens'tir. Ancak, oral yoldan verildiğinde etkisi kodein'e göre 2 kat daha düşüktür.

Levodropropizin antitussif aktivitesini C-fibrilleri üzerine olan inhibitör etkisi yoluyla gerçekleştirmektedir. Özellikle, C-fibrillerinden sensör nöropeptidlerin salınımını "*in vitro*" olarak inhibe etmektedir. Anestezi altındaki kedilerde C-fibrillerinin aktivasyonunu önemli ölçüde azaltır, ilgili refleksleri ortadan kaldırır.

Levodropropizinin, farelerde oxotremorin ile indüklenmiş titremeler üzerine etkisi, pentametilentetrazol ile indüklenmiş konvülsiyonlarda ve spontane hareket değişimlerindeki etkisi dropropizin'e göre belirgin ölçüde daha düşüktür.

Levodropropizin, ratların beyindeki opioid reseptörlerden naloksanın yerine geçmemekte; morfin tarafından indüklenen abstinens sendromunu hafifletmemektedir ve ilacın uygulamasının kesilmesi bağımlılık davranışlarının başlaması nedeniyle değildir.

Levodropropizin, hayvanlarda, ne başka bir solunum fonksiyonu depresyonuna veya farkedilir derecede kardiyovasküler etkilere, ne de konstipasyon indükleyici etkilere neden olmamaktadır.

Levodropropizin, bronkopulmoner sistem üzerine, histamin, serotonin ve bradikinin tarafından indüklenen bronkospazmı inhibe ederek etki eder. Antikolinergik etkileri olmadığından, asetilkolin tarafından indüklenen bronkospazmı inhibe etmez. Hayvanlarda, antibronkospastik aktivitenin ED<sub>50</sub> değeri, antitussif aktiviteninki ile benzerdir.

Sağlıklı gönüllülerde, sitrik asit aerosolü tarafından indüklenen öksürüğü en az 6 saatliğine azaltır.

Birçok deneysel kanıt, bronkopulmoner karsinoma ile ilişkili öksürük, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı öksürük, boğmaca öksürüğü gibi farklı etiyolojilere sahip öksürüklerin azaltılmasında Levodropropizinin klinik etkinliğini göstermektedir. Levodropropizin merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaçlarla kıyaslandığında, özellikle santral sedatif etkiler açısından daha iyi tolere edilebilir bir profile sahipken, öksürük kesici etki bakımından genellikle benzerdir.

İnsanlarda, terapötik dozlarda uygulandığında, Levodropropizin, EEG patterni ya da fizikomotal yeteneği etkilemez. 240 mg'a kadar Levodropropizin alan sağlıklı gönüllülerde, kardiyovasküler parametrelerde değişim dikkati çekmemektedir.

Levodropropizin, insanlarda solunum fonksiyonlarını veya mukosilyar klirensi baskılamaz. Özellikle, güncel çalışmalar, Levodropropizin'in kronik solunum yetmezliği olan hastalarda, kendiliğinden nefes alıp verme ve hiperkapnik ventilasyon boyunca, merkezi nefes-alıp verme regülasyon sistemi üzerine baskılayıcı etkileri olmadığını kanıtlamıştır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Oral alımdan sonra biyoyararlılık %75'den yüksek olarak bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%11-14).

#### Dağılım:

Levodropropizin insanlarda oral alımdan sonra hızla emilmekte ve vücutta hızla dağılmaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Levodropropizin'in karaciğerde yada başka bir vücut bölgesinde belirgin biçimde metabolize edildiği hakkında veri bulunmamaktadır.

#### Eliminasyon:

Levodropropizinin plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 - 2 saattir. Vücuttan başlıca idrar yolu ile atılır. Etken maddenin vücuttan atılımı hem değişmemiş hem de konjuge veya serbest levodropropizin ve konjuge p-hidroksilevodropropizin metabolitleri şeklindedir. 48 saat içinde bu madde ve metabolitlerinin üriner atılımı verilen dozun yaklaşık % 35'i kadardır. Tekrarlayan doz çalışmalarının sonuçları ise 8 günlük bir tedavinin (günde 3 doz) ilacın atılma özelliklerini değiştirmedini ve buna bağlı olarak vücutta birikme veya metabolik otoindüksiyondan söz edilemeyeceğini göstermiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Akut oral toksisite rat, fare ve Guinea pig'de sırasıyla 886,5 mg/kg, 1.287 mg/kg, 2.492 mg/kg'dır. Guinea pig'lerde terapötik indeks LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> oranı şeklinde hesaplanmış olup oral kullanımdan sonra, uygulanan öksürük indüksiyonuna bağlı olarak 16-53 arasındadır. Tekrarlanan oral uygulamaları takiben toksisite testleri 24 mg/kg/gün'ün toksik etki göstermeyen doz olduğunu ortaya koymuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik Asit Monohidrat

Sodyum Sitrat Dihidrat

Metil Paraben (E218)

Propil Paraben (E216)

Sodyum Klorür

Sukraloz

Şeker

Maskeleme Aroması 501522T

Tutti Frutti Aroması

Çilek Aroması

Deiyonize Su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altında oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çocuk emniyetli HDPE kapaklı, 75 ml'lik bal renkli Tip III cam şişe.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

55020 – İlkadım/SAMSUN

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

25.06.2013 - 251/69

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.06.2013

Ruhsat yenileme tarihi: 13.02.2019

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**