

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LEVOPRONT, 60 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 60 mg lewodropropizyny (*Levodropropizinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 89,37 mg laktozy jednowodnej co odpowiada 84,91 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Okrągła, wypukła, biała tabletki o średnicy 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nieproduktywnego kaszlu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg

Jedna tabletki 3 razy na dobę, w odstępach co najmniej 6 godzin.

Nie stosować u dzieci, które nie potrafią połykać tabletek.

Maksymalny czas trwania leczenia bez konsultacji lekarskiej wynosi 7 dni.

W przypadku, gdy kaszel nie ustępuje po siedmiu dniach stosowania produktu leczniczego Levopront, 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

Levopront należy stosować doustnie.

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą, jeśli to konieczne.

Zaleca się stosowanie tabletki pomiędzy posiłkami, na pusty żołądek.

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).

Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

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.

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 objawowe, przeznaczone do stosowania tylko w oczekiwaniu na rozpoznanie przyczyny kaszlu i (lub) efekt leczenia choroby powodującej ten kaszel.

Jeżeli kaszel utrzymuje się dłużej niż 7 dni, należy zweryfikować diagnozę.

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

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Levopront zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 Levopront na aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych (takich jak warfaryna) ani na hipoglikemizujące działanie insuliny. W badaniach farmakologicznych u ludzi produkt leczniczy w skojarzeniu 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.

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).

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.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań oceniających zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie 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

Doświadczenia wynikające z obecności na rynku - w ponad 30 krajach na całym świecie - produktów zawierających lewodropropizynę wskazują, że działania niepożądane występują bardzo rzadko.

W większości przypadków nie są to poważne powikłania, a objawy ustępują po przerwaniu leczenia, czasem tylko wymagając specyficznego leczenia farmakologicznego.

Bardzo rzadko (<1/10 000) występujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne i anafilaksja.

Zaburzenia psychiczne

Drażliwość, senność, depersonalizacja.

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, zaburzenia równowagi, drżenia, parestezje.

Zaburzenia serca

Kołatanie serca, tachykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Duszność, kaszel, obrzęk błony śluzowej układu oddechowego.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pokrzywka, rumień, osutka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, reakcje skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie kończyn dolnych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ogólne złe samopoczucie, astenia.

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Obrzęk powiek (w większości przypadków można go uznać za obrzęk naczynioruchowy, biorąc pod uwagę jednoczesne wystąpienie pokrzywki).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Śpiączka hipoglikemiczna.

Zaburzenia układu nerwowego

Omdlenie, drgawki kloniczno-toniczne oraz napady typu *petit mal*.

Zaburzenia oka

Rozszerzenie źrenic, obustronna ślepotą (objawy ustąpiły po odstawieniu leku).

Zaburzenia serca

Bigeminia przedsionkowa.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zapalenie języka i aftowe zapalenie jamy ustnej z gorączką, epidermoliza.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Uogólniony obrzęk.

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. U pacjentów wystąpił ból brzucha o umiarkowanym nasileniu i wymioty. Objawy te 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-fenylpiperazyn-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.

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 pobudzenie 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.

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 ED₅₀ 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 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%.

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

Lewodropropizyna szybko wchłania się po doustnym podaniu u ludzi i ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. 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 x 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, 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 dobową niewykazującą działania toksycznego wynosi 24 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10 lub 20 tabletek.

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

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Mediolan, Włochy

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