KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İSODOS® 60 mg / 5 ml Şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Levodropropizin 12 mg/ml
Yardımcı maddeler:
Sükroz 0,332 mg
Metil parahidroksibenzoat 1,2 mg
Propil parahidroksibenzoat 0,3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup.
Amber renkli şişede, berrak homojen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar
Çeşitli nedenlere bağlı kuru öksürüğün (nonprodüktif 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:
2 yaşından büyük çocuklarda kullanılır.
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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek / Karaciğer yetmezliği:
Ciddi böbrek yetmezliği vakalarında (kreatin klerensi <35 ml/dak); fayda-risk oranı göz önüne alınarak dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
İSODOS pediyatrik hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır. 2 yaşın altında kullanımı kontrendikedir. 6 yaş altında kullanılması önerilmez.
2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Levodropropizin 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 mukosiliyer temizlik mekanizmasında azalma olan vakalarda (Kartagener sendromu veya siliyer diskinezi gibi) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Ciddi böbrek yetmezliği vakalarında (kreatin klerensi <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, İSODOS 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, İSODOS uzun süreli tedavilerde kullanılmamalıdır. Kısa süreli bir tedavinin ardından, belirgin bir sonuç alınamadı ise doktora danışılmalıdır.

Levodropropizinin 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).

Bu tıbbi ürün sükroz içerir. Nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İlaç, ürtikere yol açabileceği bildirilen metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat içermektedir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

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 (ör, 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).

Levodropropizinin gebelik ve/veya fetüs/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/Fertilite
Peri-natal ve post-natal çalışmalara ek olarak yapılan fertilite 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
İlaca bağlı olduğu kabul edilen reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:
Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥l/10); yaygın (≥1/100 ila <l/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <l/100); seyrek (≥l/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Aşırı duyarlılık 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 bozuklukları 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
Ölümle 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 epiderrniyolizis vakasında çoklu tedavinin ölüme neden olduğu ileri sürülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 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 kirnyasal olarak S(-)3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propan 1,2-diol'e karşılık gelen bir moleküldür.

Antialerjik ve antibronkoplastik etkiler ile birlikte asıl olarak periferal trakeobronşiyal antitussif etki sağlayan bir ilaçtır. Hayvanlar üzerinde lokal anestezik 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 periferal stimulasyona bağlı olarak indüklenen öksürük üzerine olan etkilerine eşit veya onlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Kobaylarda Levodropropizin'in, trakeanın elektriksel uyarılmaları gibi merkezi uyaranlar nedeniyle indüklenmiş öksürük üzerine olan etkileri kodeininkinden yaklaşık 10 kat daha düşüktür; sitrik asit, amonyum hidrat ve sülfürik asit testi gibi periferal stimülasyon testlerinde iki ilaç arasındaki potens oranı 0,5 ve 2 arasındadır.

Levodropropizin, hayvanlara intraserebroventriküler olarak verildiğinde aktif değildir. Bu, bileşiğin 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 potenstir. 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 birlikte indüklenmiş titremeler üzerine etkisi, pentametilentetrazol ile indüklenmiş konvülsiyonlarda ve spontane hareket değişimlerindeki etkisi Dropropizin'e göre belirgin ölçüde daha düşüktür.

Levodropropizin, ratların beynindeki 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 fark edilir 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. Antikolinerjik etkileri olmadığından,

asetilkolin tarafından indüklenen bronkospazmı inhibe etmez. Hayvanlarda, antibronkospastik aktivitenin ED_{50} 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 ilaçlar ile 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 paterni ya da fizikomotoral yeteneği etkilemez. 240 mg'a kadar Levodropropizin alan sağlıklı gonüllülerde, kardiyovasküler parametrelerde değişim dikkati çekmemektedir.

Levodropropizin, insanlarda solunum fonksiyonlarının veya mukosiliyer klerensi 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'ten 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 ya da 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. Etkin 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 değiştirmediğini ve buna bağlı olarak vücutta birikme veya metabolik otoindüksiyondan söz edilemeyeceğini göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut oral toksisite rat, fare ve Guinea pig'de sırasıyla 886.5 mg/kg, 1287 mg/kg, 2492 mg/kg'dır. Guinea pig'lerde terapötik indeks LD_{50}/ED_{50} 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 toksik etki göstermeyen doz olduğunu ortaya koymuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz
Metil parahidroksibenzoat (E218)
Propil parahidroksibenzoat (E216)
Sitrik asit monohidrat (E330)
Sodyum sitrat dihidrat (E331)
Sükraloz
Sodyum klorür
Maskeleme aroması 501522T
Tutti frutti aroması
Çilek aroması
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli HDPE kapaklı, 100 ml'lik amber renkli Tip III cam şişede, 5 ml'lik kaşık ölçek ile birlikte.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe / İSTANBUL
Telefon: (0216) 398 10 63

Faks : (0216) 393 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

2018/199

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:05.04.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

03.04.2019