

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZİNEX 30mg/5ml şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levodropropizin.....30 mg/5 ml

Yardımcı madde(ler):

Sukroz.....2,5 g/5 ml

Gliserol.....0,5 g/5 ml

Metil hidroksibenzoat (E 218).....3 mg/5 ml

Propil hidroksibenzoat (E 216).....1,25 mg/5 ml

Etil alkol (etanol).....0,25 g/5 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak, renksiz 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 10 ml (60 mg) şurup (2 ölçek) uygulanır.

Çocuklarda:

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

10-20 kg arasındaki hastalarda günde 3 defa 3 ml (ölçekteki 3 ml çizgisine kadar)

20-30 kg arasındaki hastalarda günde 3 defa 5 ml (tam dolu bir ölçek)

30 kg'ın üstündeki hastalarda günde 3 defa 10 ml (tam dolu iki ölçek) şeklinde uygulanır.

İlaç; maksimum 7 günlük tedavi dönemini aşmamak kaydı ile öksürük kaybolana kadar ya da 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 kaşığı vasıtasıyla kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği vakalarında; fayda-risk oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

AZİNEX pediyatrik hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır. 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir. 6 yaş altında kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Levodropropizin farmakokinetik profilinin yaşlı olgularda anlamlı bir şekilde değişmediğine dair incelemeler, yaşlı hastalarda doz veya uygulama aralığının değiştirilmesine gerek olmadığını belirtmektedir. Buna karşın yaşlı hastalarda çeşitli ilaçlara karşı duyarlılığı değiştiğinden, AZİNEX yaşlı hastalarda dikkatle verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Öksürük ilaçları semptomatik tedavi sağlarlar ve altta yatan patolojinin tedavisi sağlanıncaya kadar ve/veya tetikleyici neden tespit edilinceye kadar kullanılmalıdır. Kısa süreli bir tedavinin ardından (2 hafta), belirgin bir sonuç alınamadıysa doktora danışılmalıdır veya tedavi bırakılmalıdır.

Levodropropizin 2 yaş altında kullanımı kontrendikedir. 6 yaş altında kullanılması önerilmez. AZINEX Şurup, içeriğinde bulunan sukroz nedeni ile nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İçeriğinde bulunan metil hidroksibenzoat (E 218) ve propil hidroksibenzoat (E 216) nedeni ile alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün her 5 ml'sinde 250 mg etil alkol (etanol) içerir. Bu miktar yaklaşık 6,25 ml biraya veya 2,6 ml şaraba eşdeğerdir.

Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi (sara hastalığı) gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

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 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 alışmalar, beta-2 agonistler, metilksantinler ve deriveleri, kortikosteroidler, antibiyotikler, mukoregolatörler ve antihistaminikler gibi bronkopulmoner patolojilerin tedavisinde kullanılan ilaçlarla herhangi bir etkileşim göstermemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Levodropropizin plasenta bariyerini geçer. İnsanda fetus üzerinde zararlı tesiri olduğu kanıtlanmıştır, bu nedenle hamilelerde kullanılmamalıdır. 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).

Laktasyon dönemi

Fare deneylerinde ilaç, uygulanmasını takiben 8 saat içinde 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

İlacı bağı 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).

Bağıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Asabiyet, uyku hali, 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 gözlemlendiği bildirilmiştir.

Her iki vakada da reaksiyonlar ilacın kesilmesi sonrası ortadan kalkmıştır.

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: Çarpıntı, taşikardi

Bir vakada kardiyak aritmi (atriyal bigeminizm) görüldüğü bildirilmiştir.

Vasküler hastalıkları

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 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, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Alt ekstremitelerde zayıflık

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Genel malazi. Jeneralize ödem, asteni.

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.

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: 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 ilaçlar

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.

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

Hayvanlarda, oral uygulamadan sonra, levodropropizinin antitussif aktivitesinin, dropropizin ve cloperastinin, 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 levodropropizinin, trakeanın elektriksel uyarılmaları gibi merkezi uyarılar 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 potans oranı 0,5 ve 2 arasındadır.

Levodropropizin, hayvanlara intraserebroventrikular olarak verildiğinde aktif değildir. Bu, bileşiğin antitussif etkisinin periferik 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 kodeinin etkilerinin karşılaştırılması levodropropizinin periferal bölge üzerine etkilerini doğrulamaktadır. Aslında levodropropizin, aerosol olarak, kodein ile eşit aktivitede veya ondan daha potestir. Ancak, oral yoldan verildiğinde etkisi kodeine 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 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 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 ED₅₀ değeri, antitussif aktiviteninki ile benzerdir.

Sağlıklı gönüllülerde, 60 mg levodropropizin 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 paterni ya da fizikomotal yeteneği etkilemez. 240 mg'a kadar levodropropizin alan sağlıklı gönüllülerde, kardiyovasküler parametrelerde değişim dikkati çekmemektedir.

Levodropropizin, insanlarda solunum fonksiyonlarını veya mukosilyar klerensi baskılamaz. Özellikle, güncel çalışmalar, levodropropizinin 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:

Levodropropizinin 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. 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 güvenlilik verileri

Akut oral toksisite rat, fare ve Guinea pig'de sırasıyla 886,5 mg/kg, 1287 mg/kg ve 2492 mg/kg'dır. Guinea pig'lerde terapötik indeks LD₅₀/ED₅₀ 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

Sukroz

Gliserol

Sitrik asit monohidrat

Metil hidroksibenzoat (E 218)

Propil hidroksibenzoat (E 216)

Muz aroması

Etil alkol (Etanol)

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

150 ml kapasiteli, amber renkli cam şişede kullanıma sunulmaktadır.

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 yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

244/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ