

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İSODOS<sup>®</sup> 30 mg / 5 ml Şurup

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Levodropropizin 6 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 (nonprodüktif) öksürüğün semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

##### Erişkinlerde:

En az 6 saat aryla günde 3 kez ve 2 ölçek (10 ml=60 mg) şurup uygulanmalıdır.

##### Çocuklarda:

Semptomların şiddetine göre en az 6 saat aryla 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)  
dozunda verilmelidir.

ISODOS öksürük kaybolana kadar maksimum 7 günlük tedavi dönemini aşmamak kaydı ile kullanılmalıdır. Bu dönem boyunca eğer semptomlarda azalma olmazsa kullanıma geçici olarak ara verilmeli veya başka bir tedavi değerlendirilmelidir

**Uygulama şekli:**

ISODOS kutu içerisindeki kadeh ölçek kaşığı vasıtasıyla oral yolla kullanılmalıdır.

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatin klerensi 35 ml/dk'nın altında) veya şiddetli karaciğer yetmezliğinde fayda-risk oranı değerlendirilerek kullanılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

İSODOS pediyatrik hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır. 2 yaşın altında kullanımı kontrendikedir. 6 yaş altında kullanılması önerilmez.

**Geriatrik 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, İSODOS yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

**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 (örn. Kartagener sendromu veya siliyer diskinezi) vakalarda kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Ciddi böbrek yetmezliği vakalarında; (kreatinin klerensi < 35 ml/dak) olan hastalarda 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 (2 hafta) tedavinin ardından semptomlarda azalma sağlanamadıysa tedavi sonlandırılmalıdır.

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

Bu tıbbi ürün sükroz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastalarda ISODOS kullanımı önerilmemelidir.

İSODOS, ürtikere yol açabileceği bildirilen metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat içermektedir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir. Parahidroksibenzoat genelde kontak dermatit, nadiren ürtiker ve bronkospazm gibi ani gelişen alerjik 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 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 gözlenmemiştir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **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**

Levodropropizin plasenta bariyerini geçer. İnsanda fetüs üzerinde zararlı tesiri olduğu kanıtlanmıştır, bu nedenle hamilelerde kullanılmamalıdır. Hayvan toksikoloji çalışmalarında 24 mg/kg dozun vücut ağırlığının artışı 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 sonrasında anne sütünde saptanmıştır. Levodropropizin anne sütüne geçer. Bu nedenle emziren annelerde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Perinatal ve postnatal 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 araç ve makine kullanımı sırasında çok dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

İlaca bağlı olduğu kabul edilen 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 duyarlılık reaksiyonları

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Anksiyete, somnolans, 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 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 bozukluklar**

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 doküntüleri, ürtiker, eritem, ekzantem, kaşıntı, anjiyoödem

Ölümle sonuçlanan epidermoliz vakası bildirilmiştir.

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

Çok seyrek: Alt ekstremitelerde zayıflık.

**Genel bozukluklar 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 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 anestezi etkileri de bulunmaktadır.

Hayvanlarda, levodropropizin oral uygulamadan sonra, antitussif aktivitesinin, dropropizin ve kloperastinin, kimyasal bileşenler, trakeanın mekanik uyarılmaları ve vagal afferentlerin elektriksel uyarılması gibi etkenlerin neden olduğu periferik stimulusa bağlı olarak indüklenen öksürük üzerine olan etkilerine eşit veya onlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Kobaylarda levodropropizinin kobaylarda 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 stimulus testlerinde iki ilaç arasındaki potans oranı 0,5 ve 2 arasındadır.

Levodropropizin, hayvanlara intraserebroventriküler 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 periferik 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 oksotremorin ile indüklenmiş titremeler üzerine etkisi, pentametilentetrazol ile indüklenmiş konvülsiyonlarda ve spontane hareket değişimindeki etkisi dropropizine 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 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<sub>50</sub> değeri, antitussif aktiviteninki ile benzerdir.

Sağlıklı gönüllülerde, 60 mg levodropropizin sitrik asit aerosolü tarafından indüklenen öksürüğü en az 6 saat süresince azalttığı gözlenmiştir.

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 fizikomotoral yeteneği etkilemez. 240 mg'a kadar levodropropizin alan sağlıklı gönüllülerde,

kardiyovasküler parametrelerde deęişim 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'ten 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. Etkin maddenin vücuttan atılımı hem değişmemiş hem de konjuge veya serbest levodropropizin ve konjuge p-hidroksilevodropropizin metabolitleri şeklindedir. Bu madde ve metabolitlerinin 48 saat içerisindeki 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'ün 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)  
Sodyum klorür  
Kiraz aroması  
Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

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

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

Beyaz renkli plastik kapaklı, 160 ml'lik amber renkli Tip III cam şişede, kadeh 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 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) 398 10 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/198

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

İlk ruhsat tarihi:10.04.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**