

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Solvetusan, 60 mg/10 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 ml syropu zawiera 60 mg lewodropropizyny (*Levodropropizinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

10 ml syropu zawiera: 4 g sacharozy

10 ml syropu zawiera: 13,5 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218)

10 ml syropu zawiera: 2 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E 216)

10 ml syropu zawiera: 0,2 mg alkoholu benzylowego

10 ml syropu zawiera: 13 mg glikolu propylowego

10 ml syropu zawiera: 4 mg etanolu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przezroczysta ciecz, bezbarwna do jasnożółtej, o wiśniowym smaku i zapachu.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nieproduktywnego kaszlu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy stosuje się 3 razy na dobę w odstępach co najmniej 6 godzin.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Produktu leczniczego Solvetusan nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dzieci w wieku powyżej 2 lat

10-20 kg: 3 ml syropu 3 razy na dobę;

21-30 kg: 5 ml syropu 3 razy na dobę;

31-40 kg: 8 ml syropu 3 razy na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat o masie ciała powyżej 40 kg:

10 ml syropu do 3 razy na dobę.

Maksymalny czas trwania leczenia bez konsultacji lekarskiej wynosi 7 dni.

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

Produkt leczniczy Solvetusan należy stosować doustnie. Do butelki z syropem dołączona jest miarka umożliwiająca odmierzenie m.in. 3, 5 i 10 ml.

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 okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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 stosowane objawowo, przeznaczone do stosowania w okresie zanim zostanie rozpoznana przyczyna kaszlu i (lub) zanim zostanie wyleczona choroba powodująca ten kaszel.

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

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

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sacharoza

Produkt leczniczy Solvetusan zawiera 4 g sacharozy w 10 ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan

Produkt leczniczy Solvetusan zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego), takie jak kontaktowe zapalenie skóry, rzadko: reakcje natychmiastowe, jak pokrzywka czy skurcz oskrzeli.

Alkohol benzyłowy

Produkt leczniczy zawiera 0,02 mg alkoholu benzyłowego w jednym ml syropu. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji.

Duże objętości alkoholu benzyloвого należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Glikol propylenowy

Produkt leczniczy zawiera 13 mg glikolu propylenowego w 10 ml syropu.

Etanol

Produkt leczniczy zawiera małe ilości etanolu (4 mg/10 ml syropu).

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 na aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych (takich jak warfaryna) ani na hipoglikemizujący efekt insuliny. W badaniach farmakologicznych u ludzi produkt leczniczy w połączeniu 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.

Ciąża

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, produkt leczniczy jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub zamierzających zajść w ciążę, ponieważ bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie jest udokumentowane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach wykazano, że lewodropropizynę można wykryć w mleku karmiącej samicy do 8 godzin po podaniu, zatem stosowanie produktu leczniczego w okresie karmienia piersią 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 maszyny 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. Opierając się na szacunkowych danych co do liczby pacjentów, którzy stosowali lewodropropizynę (wynikających z ilości sprzedanych opakowań) oraz biorąc pod uwagę liczbę spontanicznych zgłoszeń

działań niepożądanych, można wyliczyć, że częstość występowania działań niepożądanych leku jest niższa niż 1:500 000.

W większości przypadków nie są to poważne powikłania, a objawy ustępują po przerwaniu leczenia. Czasem wymagane jest specyficzne leczenie farmakologiczne.

Należy poinformować pacjenta, żeby w przypadku wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu działań niepożądanych natychmiast skontaktował się z lekarzem lub zgłosił do Oddziału Ratunkowego najbliższego szpitala.

Zanotowano następujące ciężkie działania niepożądane:

- zaburzenia rytmu serca,
- śpiączka hipoglikemiczna,
- reakcje alergiczne/anafilaktyczne, w postaci obrzęku, duszności, obrzęku naczynioruchowego,
- epidermoliza,
- omdlenie,
- drgawki.

Poniżej znajdują się wszystkie odnotowane działania niepożądane, pogrupowane zgodnie z następującą częstością:

Bardzo rzadko (<1/10 000)

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: pokrzywka, rumień, osutka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, reakcje skórne.

Częstość nieznana: opisano pojedynczy przypadek epidermolizy ze skutkiem śmiertelnym.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo rzadko: bóle żołądka, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka.

Częstość nieznana: Opisano dwa pojedyncze przypadki - odpowiednio - zapalenia języka i aftowego zapalenia jamy ustnej z gorączką. U jednej osoby stwierdzono cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia ogólne:

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne i anafilaksja, ogólne złe samopoczucie.

Częstość nieznana: zgłaszano pojedyncze przypadki uogólnionego obrzęku, omdleń i astenii.

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 samoistnie po ominięciu kilku karmień piersią.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo rzadko: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, drżenia, parestezje.

Częstość nieznana: opisano pojedynczy przypadek wystąpienia drgawek kloniczno-tonicznych oraz napadu typu petit mal. Opisano także pojedynczy przypadek śpiączki hipoglikemicznej - u pacjentki w podeszłym wieku przyjmującej jednocześnie doustne produkty przeciwcukrzycowe.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: kołatanie serca, tachykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego.

Częstość nieznana: w pojedynczym przypadku opisano zaburzenia rytmu serca w postaci bigemini przedsiolkowej.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: drażliwość, senność, depersonalizacja.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: duszność, kaszel, obrzęk błony śluzowej układu oddechowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo rzadko: astenia i osłabienie kończyn dolnych.

Zaburzenia oka:

Częstość nieznana: obrzęk powiek, który w większości przypadków można było uznać za obrzęk naczynioruchowy, biorąc pod uwagę jednoczesne wystąpienie pokrzywki. Stwierdzono pojedynczy przypadek rozszerzenia źrenic oraz utratę zdolności widzenia u jednej osoby. W obu przypadkach objawy ustąpiły po odstawieniu leku.

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. Znany jest tylko jeden przypadek przedawkowania, który zdarzył się u trzyletniego dziecka, u którego dawka dobową przyjętej lewodropropizyny wyniosła 360 mg. U pacjenta wystąpił ból brzucha o umiarkowanym nasileniu i wymioty, które 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 w przypadku 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 zaparc.

W obrębie 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 12 a 53 (w eksperymentalnym modelu kaszlu indukowanego). Badania toksyczności doustnych dawek wielokrotnych (4-26 tygodni) wykazały, że dawka dobową nie wykazującą działania toksycznego wynosi 24 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Kwas cytrynowy jednowodny

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Aromat wiśniowy (octan etylu, octan izoamylu, benzaldehyd, alkohol benzyłowy, eugenol, wanilina, etanol, glikol propylenowy)

Sodu wodorotlenek, roztwór 32%

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 12 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła klasy III zamknięta zakrętką z LDPE/PP zabezpieczona przed dostępem dzieci oraz miarka z PP o pojemności 15 ml, skalowana 2,5 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania – 150 ml, 200 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25317

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO