SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Levopront®, 6 mg/ml, sirup

INN: levodropropizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sirupa sadrži 6 mg aktivne supstance levodropropizin.
Pomoćne supstance sa potvđenim dejstvom: saharoza, propilen glikol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, natrijum.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.
Bistar rastvor ukusa trešnje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija suvog, neproduktivnog kašlja.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli i deca starija od 12 godina: 10 mL sirupa (što odgovara 60 mg levodropropizina) do 3 puta dnevno sa razmacima od najmanje 6 sati između primenjenih doza.

Deca od 2 do 12 godina: Doza kod pedijatrijske populacije je 1 mg levodropropizina/kg telesne mase, 3 puta dnevno sa razmacima od najmanje 6 sati između primenjenih doza.

Preporučene doze prikazane su u tabeli:

Telesna masa deteta	Pojedinačna doza	Ukupna dnevna doze tokom 24h*
do 12 kg	2 ml	do 6 ml
12,5 – 18 kg	3 ml	do 9 ml
18,5 – 24 kg	4 ml	do 12 ml
24,5 – 30 kg	5 ml	do 15 ml
30,5 – 36 kg	6 ml	do 18 ml
36,5 – 42 kg	7 ml	do 21 ml

* Ukupna dnevna doza je 0,5 ml sirupa po kg telesne mase deteta (što odgovara 3 mg/kg telesne mase), podeljena u 3 pojedinačne doze.

Deca mlađa od dve godine: Lek se ne sme primenjivati kod dece mlađe od dve godine (videti odeljak 4.3).

Trajanje terapije
Lek treba uzimati dok kašalj ne prestane ili prema savetu lekara, ali ne duže od 7 dana. Ukoliko se simptomi pogoršaju ili kašalj traje duže od 7 dana, pacijent treba da obustavi terapiju i da se obrati lekaru. Kašalj predstavlja simptom čiji etiološki uzrok mora biti dijagnostikovan i adekvatno lečen.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.
Preporučuje se uzimanje leka između obroka.
U pakovanju se nalazi polipropilenska merica za doziranje.
Boca se otvara tako što se sigurnosni zatvarač pritisne na dole i odvrne u smeru suprotnom od kazaljke na satu.

4.3. Kontraindikacije

Primena levodropropizina je kontraindikovana:

- kod pacijenata preosetljivih na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.,
- kod pacijenata sa bronhorejom i smanjenom mukocilijarnom funkcijom (*Kartagenerov* sindrom, cilijarna diskinezija),
- tokom trudnoće i dojenja (videti odeljak 4.6.),
- kod dece mlađe od 2 godine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

S obzirom na to da se farmakokinetički profil levodropropizina ne razlikuje značajno kod starijih pacijenata, nije potrebno prilagođavanje doze ili izmene u intervalima između uzimanja dve pojedinačne doze kod starijih pacijenata. Potreban je poseban oprez prilikom primene levodropropizina kod starijih pacijenata, s obzirom na to da osetljivost na različite lekove može biti izmenjena.

Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 35 ml/min) kao i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak *5.2*).

Potreban je oprez prilikom istovremene upotrebe sedativa i levodropropizina, naročito kod osetljivih pacijenata (videti odeljak 4.5).

Lekove protiv kašlja treba uzimati simptomatski, tokom uspostavljanja dijagnoze (određivanja uzroka kašlja) i/ili dok se čeka postizanje delovanja osnovne terapije.

Zbog nedostatka informacija o uticaju hrane na resorpciju leka, savetuje se da se lek uzima odvojeno od obroka.

Lek Levopront, sirup ne sadrži gluten te se može propisivati kod pacijenata koji boluju od celijačne bolesti.

Lek Levopront sadrži 22,5 mg propilen glikola u jednoj dozi (10 ml), što je ekvivalentno 2,25 mg/ml.

Lek Levopront sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

Lek Levopront sadrži saharozu. Jedna doza leka (10 ml) sadrži 4 g saharoze: pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozo-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharazo-izomaltaze, ne smeju uzimati ovaj lek. Ovo treba uzeti u obzir i kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om.
Lek Levopront sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma u jednoj dozi od 10 ml, što znači da je suštinski bez natrijuma.
Lek Levopront sadrži 41 mg natrijuma u dnevnoj dozi od 20 ml (doza za odrasle – dva puta dnevno po 10 ml), što odgovara 2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.
Lek Levopront sadrži 62 mg natrijuma u maksimalnoj dnevnoj dozi od 30 ml (doza za odrasle – tri puta dnevno po 10 ml), što odgovara 3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakološka ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazale da levodropropizin nema farmakološko dejstvo kao supstance koje deluju na CNS (benzodiazepini, alkohol, fenitoin, imipramin). Ispitivanja

sprovedena na životinjama su pokaza da lek ne utiče na aktivnost oralnih antikoagulanasa kao što je varfarin, niti utiče na hipoglikemijsko dejstvo insulina. Podaci faramakoloških ispitivanja kod ljudi su pokazala da istovremena primena sa benzodiazepinima ne menja zapis na elektroencefalogramu (EEG). Međutim, ipak je potreban oprez prilikom istovremene upotrebe levodropropizina sa sedativima naročito kod osetljivih pacijenata (videti odeljak 4.4.).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da ne postoje interakcije sa lekovima koji se koriste za lečenje bronhopulmonalnih oboljenja kao što su beta-2-agonisti, metilksantini i derivati kortikosteroida, antibiotici, mukoregulatori i antihistaminici.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ispitivanja uticaja levodropropizina na reproduktivnu toksičnost, teratogenost i plodnost kao i peri- i post-natalna ispitivanja, nisu pokazala konkretan toksični uticaj. U toksikološkim ispitivanjima sprovedenim na životinjama, prilikom primene doze od 24 mg/kg, primećeno je da je došlo do blagog usporavanja u rastu i dobijanju na telesnoj masi. S obzirom na to da levodropropizin prolazi placentarnu barijeru kod pacova, lek je kontraindikovan kod žena koje su trudne ili planiraju trudnoću jer bezbednosni profil leka nije utvrđen (videti odeljak 4.3*)*.

Ispitivanja sprovedena na pacovima su pokazala da je lek prisutan u majčinom mleku do 8 sati nakon primene.
Dakle, upotreba ovog leka je kontraindikovan tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj ovog leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivan.
S obzirom na to da se prilikom primene ovog leka retko može javiti pospanost (videti odeljak 4.8) potreban je oprez kod pacijenata koji nameravaju da upravljaju vozilima ili da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tokom terapije levodropropizina mogu se javiti palpitacije, tahikardija, mučnina, povraćanje, dijareja, osip. Od ozbiljnih neželjenih reakcija zabeleženi su urtikarija i anafilaktičke reakcije.

Većina neželjenih reakcija koje se javljaju prilikom upotrebe leka nisu ozbiljnog karaktera i uglavnom se povlače nakon prestanka terapije. U nekim slučajevima je potrebno primeniti specifičnu terapiju.

Zabeležena su sledeća neželjena dejstva (nepoznata učestalost) (*ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka*):

Poremećaji oka
Midrijaza, bilateralni gubitak vida.

Poremećaji imunskog sistema
Alergijske i anafilaktoidne reakcije, otok očnih kapaka, angioedem, urtikarija.

Psihijatrijski poremećaji:
Uznemirenost, pospanost, promene ličnosti ili poremećaji ličnosti.

Poremećaji nervnog sistema:
Sinkopa, vrtoglavica, vertigo, tremor, parestezija, tonično-klonične konvulzije, *petit mal* napad, hipoglikemijska koma.

Kardiološki poremećaji:
Palpitacije, tahikardija, atrijalna bigeminija.

Vaskularni poremećaji:
Hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:
Dispneja, kašalj, otok tkiva respiratornog trakta.

Gastrointestinalni poremećaji:
Bol u želucu i abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja.

Hepatobilijarni poremećaji:
Holestatski hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:
Urtikarija, eritem, osip, pruritus, angioedem, reakcije kože, aftozni stomatitis (engl. *aphthous stomatitis*) i glositis. Epidermoliza.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:
Slabost u donjim ekstremitetima.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:
Opšta malaksalost, generalizovani edem, astenija.

Pedijatrijska populacija

Zabeležen je slučaj hipotonije, povraćanja i pospanosti kod novorođenčeta nakon dojenja, a čija je majka uzimala levodropropizin. Simptomi su se javili nakon podoja i spontano su se povlačili nakon što je preskočeno nekolilo podoja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija
Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pri uzimanju leka u dozi od 240 mg jednom dnevno i 120 mg dva puta dnevno osam dana zaredom, nisu zabeleženi slučajevi predoziranja. Zabeleženi su slučajevi predoziranja kod dece uzrasta između 2 i 4 godine i to u vidu slučajnog predoziranja, koji su bili bez posledica. Najčešće se javlja bol u abdomenu i povraćanje. U jednom slučaju kod pacijenta koji je uzeo 600 mg levodropropozina zabeležena je izrazita pospanost i smanjena saturacija kiseonikom. U slučaju predoziranja potrebno je odmah primeniti simptomatsku terapiju i preduzeti odgovarajuće mere (gastrična lavaža, primena aktivnog uglja i parenteralni unos tečnosti), ukoliko je primenjivo.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi protiv kašlja i prehlade: ostali antitusici

ATC šifra R05DB27

Levodropropizin je molekula koja je dobijena stereospecifičnom sintezom i hemijski odgovara S(-) 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propan-1,2-diol.

To je lek koji uglavnom ima periferno antitusično dejstvo, dejstvo na bronhotrahealno stablo dok je kod životinja pokazao lokalno anestetičko dejstvo.
Antitusičko dejstvo levodropropizina nakon oralne upotrebe je jednako ili bolje nego dropropizina ili kloperastina na životinjama kod kojih je kašalj izazvan perifernom stimulacijom hemijskim supstancama, mehaničkom stimulacijom traheje ili električnom stimulacijom vagusa.

Njegovo dejstvo na kašalj koji je indukovan centralno, električnom stimulacijom na zamorcima otprilike je 10 puta manje nego kod kodeina s time da je odnos potencije dva leka između 0,5 i 2 kod testova periferne stimulacije kao što je test stimulacije limunskom kiselinom, amonijum hidratom i sulfatnom kiselinom.

Kod životinja levodropropizin nije pokazao aktivnost kada se primenjuje intracerebroventrikularno. To je jedan od pokazatelja da je njegovo antitusičko dejstvo periferno, odnosno nije putem CNS-a. Upoređivanje efikasnosti levodropropizina i kodeina primenjenog oralno i u obliku aerosola, za prevenciju eksperimentalno indukovanog kašlja, potvrđuje periferno dejstvo levodropropizina. Levodropropizin je jednako ili više aktivan od aerosolom primenjenog kodeina, ali se pokazalo da je dva puta slabiji od oralno primenjenog kodeina.

Levodropropizin ostvaruje svoje antitusičko dejstvo putem inhibicije C-vlakana. Levodropropizin u *in vitro* uslovima je pokazao inhibiciju oslobađanja senzornih neuropeptida iz C-vlakana. Na anesteziranim mačkama pokazuje značajno smanjuje aktivnosti C-vlakana tako što gasi odgovarajuće reflekse.

Za razliku od dropropizina, levodropropizin ima značajno slabije dejstvo na oksotremorinom indukovani tremor, pentametil-n-tetrazolom indukovane konvulzije i na modifikovanje spontane pokretljivosti na miševima.
Levodropropizin ne istiskuje nalokson iz opioidnih receptora u mozgu pacova; ne modifikuje morfinom izazvani apstinencijalni sindrom, zbog toga prestanak njegove primene nije praćen pojavom simptoma zavisnosti.

Levodropropizin, primenjen na životinjama, ne dovodi do pojave respiratorne depresije, ne izaziva kardiovaskularna dejstva niti indukuje konstipaciju.

Levodropropizin deluje na bronhopulmonarni sistem tako što inhibira bronhospazam izazvan histaminom, serotoninom ili bradikininom. Lek ne inhibira bronhospazam izazvan acetilholinom, što pokazuje odsustvo antiholinergičkog dejstva. Na životinjama, ED_{50} antibronhospastična aktivnost je poredliva sa antitusičkim dejstvom.

Kod zdravih dobrovoljaca doza od 60 mg smanjila je kašalj u trajanju od najmanje 6 sati koji je indukovan limunskom kiselinom.
Brojni eksperimentalni podaci su pokazali kliničku efikasnost u smanjenju kašlja različite etiologije, kao što je kašalj povezan sa bronhopulmonalnim karcinomom, kašalj kod respiratornih infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva kao i kod pertusisa.

Klinička studija LDP0991 je bila pivotalna, dvostruko-slepa, multicentrična, randomizovana, komparativna studija kojom je ispitivano antitusičko dejstvo levodropropizina u odnosu na lek dekstrometorfan koji spada u grupu centralnih antitusika, kod pacijenata sa umerenim, neproduktivnim kašljem. Analiza rezultata na osnovu broja pacijenata koji su pozitivno odgovorili na terapiju je pokazala da ne postoji statistički i klinički značajna razlika u antitusičkom terapijskom dejstvu oba primenjena leka.

Dvostruko-slepom, randomizovanom, komparativnom studijom LD0490 je ispitivano antitusičko dejstvo levodropropizina i dihidrokodeina kod pacijenata sa metastatskim karcinomom pluća. Analizom rezultata kliničke studije LD0490 utvrđeno je da su oba primenjena leka, u odnosu na početak terapije, pokazala antitusičko dejstvo kod pacijenata sa neproduktivnim kašljem, odnosno doveli su do redukcije frekvencije kašlja za više od 50%. Takođe se može zaključiti da nije zabeležena statistički i klinički značajna razlika u efikasnosti oba leka, na osnovu prethodno definisanih parametara efikasnosti.

Ispitivanje leka je vršeno i na pedijatrijskoj populaciji. Kliničkom studijom LDP0591 je ispitivana efikasnost i bezbednost levodropropizina u poređenju sa dropropizinom kod 258 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do14 godina sa neproduktivnim kašljem. Analizom rezultata je utvrđeno da je frekvenca kašlja tokom pet sati smanjena u obe ispitivane grupe. Dodatnom analizom podataka iz nekontrolisanih studija je utvrđeno i može se zaključiti da je optimalna doza leka kod pedijatrijske populacije 1 mg/kg tri puta dnevno, odnosno 3 ml sirupa kod dece 10-20 kg.

Antitusičko dejstvo levodropropizina je uglavnom ne-inferiorno u poređenju sa ostalim lekovima sa centralnim delovanjem. Sposobnost podnošenja levodropropizina je znatno bolja u odnosu na lekove sa centralnim delovanjem, uglavnom zbog njihovog sedativnog centralnog dejstva.

Primenjen u terapijskim dozama, levodropropizin, primenjen kod ljudi, ne modifikuje EEG niti utiče na psihomotorne sposobnosti. Nije bilo promena u kardiovaskularnim parametrima zdravih dobrovoljaca pri dozama do 240 mg levodropropizina.

Levodropropizin ne izaziva respiratornu depresiju niti utiče na mukocilijarni klirens.
Podaci iz poslednjih studija su pokazali da levodropropizin ne izaziva depresiju centra za disanje kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom, tokom epizoda spontanog disanja ili hiperkapnije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički podaci su dobijeni iz studija sprovedenih na pacovima, psima i ljudima. Resorpcija, distribucija, metabolizam i ekskrecija su vrlo slični kod sve tri vrste s obzirom na to da je oralna bioraspoloživost veća od 75%. Radioaktivna raspoloživost nakon oralne upotrebe leka je 93%.

Vezivanje za humane proteine plazme je 11-14% i komparativno je sa onim zabeleženim na pacovima i psima.

Levodropropizin se kod ljudi brzo resorbuje nakon oralne upotrebe i zbog toga se brzo distribuira u organizmu. Poluvreme eliminacije je 1-2 sata. Lek se uglavnom izlučuje urinom kao nepromenjen ili kao metabolit (konjugovani levodropropizin i slobodni i konjugovani para-hidroksi-levodropropizin). Količina leka i metabolita koja se izluči urinom u periodu od 48 sati je otprilike 35% od primenjene doze.

Ponovljeni testovi primene su pokazali da terapija u trajanju od 8 dana (primena leka je tri puta dnevno) ne utiče na resorpciju i profil eliminacije leka, već omogućava isključivanje akumulacije i metaboličkog fenomena samo-indukcije.
Ne postoje značajne promene u farmakokinetičkom profilu leka kod dece, starijih pacijenata i kod pacijenata sa blagom ili umerenom insuficijencijom bubrega. Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <35 ml/min) kao i kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.4).

S obzirom na to da ne postoji parenteralna forma leka za primenu kod ljudi ne postoje ni informacije o apsolutnoj bioraspoloživosti leka kod ljudi.
Na pacovima apsolutna bioraspoloživost iznosi 62%-74%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna oralna toksičnost je 886,5 mg/kg, 1287 mg/kg i 2492 mg/kg pokazana na pacovima, miševima i zamorcima.
Terapijski indeks na zamorcima, izračunat kao odnos DL_{50}/DE_{50} nakon oralne primene je iznosio 16 i 53 na osnovu eksperimentalno indukovanog kašlja. Rezultati testova toksičnosti nakon oralne primene (4-26 nedelja) su pokazali da pri dnevnoj dozi od 24 mg/kg ne dolazi do toksičnog dejstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza
Metilparahidroksibenzoat
Propilparahidroksibenzoat
Limunska kiselina, monohidrat
Natrijum-hidroksid
Aroma trešnje (sadrži propilen glikol)
Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: na temperaturi do 30 ° C najduže do kraja roka upotrebe leka.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Lek čuvati u originalnom pakovanju.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog stakla hidrolitičke otpornosti tip III, zatvorena plastičnim, sigurnosnim zatvaračem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bocu sa 200 ml sirupa, polipropilensku graduisanu mericu za doziranje i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BONIFAR D.O.O. NOVI BEOGRAD
Bulevar Zorana Đinđića 64a
Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002673185 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.03.2010.
Datum poslednje obnove dozvole: 20.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.