

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ERDOSOL, 35 mg/mL, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 mL zawiesiny doustnej zawiera 35 mg erdosteiny (*Erdosteinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 mL zawiesiny doustnej zawiera 422,8 mg izomaltu (E 953) oraz 2 mg benzoesanu sodu (E 211).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Biały proszek o malinowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie sekretolityczne w ostrych i przewlekłych chorobach górnych dróg oddechowych, oskrzeli i płuc, z jednoczesnym nieprawidłowym wydzielaniem i transportem wydzieliny śluzowej.
Leczenie profilaktyczne sezonowych zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci, które ukończyły 2. rok życia:

10 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych.

- od 15 do 20 kg masy ciała – 2,5 mL dwa razy na dobę;
- od 21 do 30 kg masy ciała – 5 mL dwa razy na dobę;
- powyżej 30 kg masy ciała – 7,5 mL dwa razy na dobę.

Stosować doustnie.

Produktu nie należy stosować przed snem.

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci, które nie ukończyły 2. roku życia.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na substancje zawierające wolne grupy SH.

- Zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy krwi i (lub) zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy krwi).
- Niewydolność nerek (klirens kreatyniny <25 mL/min).
- Homocystynuria (erdosteina jest częściowo metabolizowana do homocysteiny i nie ma dostępnych danych dotyczących podawania erdosteiny pacjentom z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu aminokwasów, zwłaszcza pacjentom stosującym dietę z wyłączeniem metioniny).
- Nie stosować u dzieci, które nie ukończyły 2. roku życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku wystąpienia typowych dolegliwości i objawów nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwkaszlowych (patrz punkt 4.5).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u dzieci, które nie ukończyły 2. roku życia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ERDOSOL u pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym i (lub) zaburzeniami oczyszczania rzęskowego (ze względu na zwiększone ryzyko gromadzenia się dużych ilości śluzu).

Ryzyko działań niepożądanych można zmniejszyć stosując najmniejsze skuteczne dawki w możliwie najkrótszym okresie.

W przypadku braku poprawy, należy rozważyć zmianę dawkowania lub przerwanie leczenia.

Produkt zawiera:

- izomalt - lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.
- benzoesan sodu - 10 mg benzoesanu sodu w 5 mL zawiesiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń dróg oddechowych i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, takimi jak: teofilina, leki powodujące rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli (steroidoterapia), erytromycyna, amoksycylina lub kotrimoksazol.

Po podaniu erdosteiny wykazano zwiększenie stężenia amoksycyliny w drogach oddechowych.

Leczenie skojarzone z lekami zmniejszającymi odruch kaszlowy (przeciwkaszlowymi) może powodować nagromadzenie dużej ilości wydzieliny oskrzelowej, co może doprowadzić do pogorszenia stanu pacjenta w przebiegu choroby np. wskutek pogorszenia wydolności oddechowej. Aby nie dopuścić do wystąpienia powikłań, nie należy rutynowo łączyć leków przeciwkaszlowych i sekretolitycznych, szczególnie przed nocnym spoczynkiem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania erdosteiny w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3). Niemniej nie zaleca się przepisywania leku kobietom w ciąży i karmiącym piersią.

Produkt leczniczy ERDOSOL jest przeznaczony do stosowania u dzieci, które ukończyły 2. rok życia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ERDOSOL nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu erdosteiny w nielicznych przypadkach opisywano działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, takie jak: zgaga, nudności, biegunka.

W kilku przypadkach na początku leczenia odnotowano wystąpienie zaburzenia smaku lub utratę smaku. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić wysypki skórne, pokrzywka, gorączka.

Poniżej wymieniono działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych z zastosowaniem erdosteiny (przeprowadzonych z udziałem około 1520 pacjentów):

- 1 - 3%: ból w nadbrzuchu, nudności, ból głowy
- 0,5 - 1%: zaparcia, biegunki, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, ogólnie złe samopoczucie.

Obserwowane działania niepożądane nie różnią się pod względem nasilenia objawów od działań niepożądanych związanych z podaniem placebo.

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 zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu oddechowego, leki mukolityczne; kod ATC: R05CB15

ERDOSOL zawiera erdosteinę, tiolaktonową pochodną merkaptaminokwasów. Po podaniu doustnym erdosteina jest szybko metabolizowana w wątrobie. Erdosteina jest prolekiem. Działanie mukolityczne wywierają głównie jej metabolity dzięki wolnym grupom tiolowym. Powodują one rozbiecie mostków dwusiarczkowych wewnątrz i między cząsteczkami białek i mukoprotein obecnych w wydzielinie śluzowej, co zmniejsza elastyczność i lepkość śluzu. Jednocześnie poprawia się transport rzęskowy śluzu.

Wolne grupy tiolowe metabolitów erdosteiny unieczynnijają substancje utleniające, zwłaszcza wolne rodniki co powoduje, że erdosteina zapobiega:

- utlenianiu α 1-antytrypsyny (której zredukowana forma jest inhibitorem elastazy)

- obniżeniu chemotaktycznej aktywności granulocytów wielojądrzastych, spowodowanej paleniem tytoniu
- utlenianiu fenazonu przez dym tytoniowy.

Po podaniu erdosteiny obserwuje się zwiększenie stężenia zredukowanego glutationu (GSH) w osoczu krwi oraz w płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. bronchoalveolar lavage, BAL).

Wykazano, że erdosteina zwiększa stężenie IgA w drogach oddechowych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i zapobiega hamowaniu chemotaksji granulocytów wywołanemu paleniem tytoniu.

Erdosteina zwiększa stężenie amoksycyliny w wydzielinie oskrzelowej, a terapia skojarzona zwiększa skuteczność antybiotyku w porównaniu z monoterapią amoksycyliną. Zmniejszenie lepkości pozwala na lepszą penetrację amoksycyliny do śluzu nie zmieniając samych właściwości amoksycyliny, ani stężeń antybiotyku i erdosteiny w osoczu.

Obecność wolnych grup SH- w metabolitach erdosteiny zmniejsza adhezję bakterii do nabłonka błon śluzowych dróg oddechowych co zmniejsza nasilenie kolonizacji przez bakterie. Wykazano, że erdosteina podana w zalecanych dawkach nie wywiera większego wpływu na błony śluzowe przewodu pokarmowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Erdosteina jest szybko wchłaniana i metabolizowana w wątrobie do trzech głównych metabolitów zawierających wolne grupy SH. Najbardziej aktywny jest metabolit 1 (M1): N-tiodiglikolohomocysteina.

Po podaniu pojedynczej dawki lub dawek wielokrotnych główne parametry farmakokinetyczne erdosteiny i jej metabolitów nie różnią się. Maksymalne stężenia erdosteiny i M1 w osoczu występują odpowiednio po 1 i 3 godzinach.

Erdosteina wiąże się z białkami osocza w około 64,5%. Wydalanie zachodzi głównie przez nerki w postaci siarazanów. Tylko niewielka ilość erdosteiny wydalana jest z kałem. Wielokrotne podawanie leku lub obecność pokarmu nie wpływają w sposób znaczący na parametry farmakokinetyczne, o czym świadczy brak zmian C_{max} i AUC; po posiłku tylko T_{max} ulega niewielkiemu przesunięciu.

Nie obserwowano kumulacji leku, ani indukcji enzymatycznej.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby obserwowano zwiększenie wartości C_{max} i AUC. Ponadto w przypadku znacznego zaburzenia czynności wątroby odnotowano zwiększenie $T_{1/2\beta}$. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 25 - 40 mL/min) istnieje ryzyko kumulacji metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

W badaniach toksyczności ostrej udowodniono niską toksyczność erdosteiny, wartości LD_{50} wynoszą od >5000 mg/kg (doustnie: w badaniach na myszach, szczurach i dootrzewnowo na szczurach) do >3500 mg/kg (dożylnie w badaniach na myszach). W badaniach toksyczności podostrej erdosteina nie powodowała patologicznych zmian w zakresie dawek od 100 do 1000 mg/kg na dobę u szczurów i 100 mg/kg na dobę u psów (doustnie przez 4 tygodnie) do 4500 mg/kg na dobę u szczurów po podaniu aerozolu (2 godz. na dobę) przez 4 tygodnie. Tylko największa dawka u psów (400 mg/kg na dobę) wywoływała niewielkie zwiększenie masy wątroby i umiarkowane zmiany w obrazie histologicznym. Podobnie podczas badań długookresowych (26 tygodni) nie obserwowano objawów toksyczności przy dawkach doustnych do 1000 mg/kg na dobę u szczurów i u psów 200 mg/kg na dobę.

Większe dawki u szczurów wywołały odwracalne zmniejszenie masy ciała i stężenia białka w osoczu.

Nie zaobserwowano szkodliwego wpływu leku na płuca, wątrobę, serce, nerki. Przy ekstremalnie dużych dawkach (5000 mg/kg doustnie, 3500 mg/kg dożylnie i dootrzewnowo u szczurów) obserwowano działania niepożądane ze strony OUN, takie jak: nadmierne uspokojenie, hipotermia, przygnębiecie. Tolerancja miejscowa erdosteiny była dobra.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Większe dawki leku (1000 mg/kg na dobę, doustnie) nie mają wpływu toksycznego na płodność i ogólne zdolności rozrodcze u szczurów.

Toksyczność dla zarodka, płodu

Erdosteina w dawkach dobowych do 1000 mg/kg (u szczurów) i 700 mg/kg (u królików) po podaniu doustnym nie miała działania fetotoksycznego, embriotoksycznego ani teratogennego. U szczurów nie obserwowano wpływu na parametry około- i poporodowe także po większych dawkach.

Potencjał mutageny

Nie wykryto potencjału mutagennego erdosteiny w badaniach z zastosowaniem kilku modeli doświadczalnych *in vitro*: mutacji genowej u bakterii (test Ames, test rekombinacji mitotycznych na drożdżach) i eukariota (test mutacji punktowych w hodowlach komórkowych); test aberracji chromosomowych u ssaków w ludzkich limfocytach i limfocytach chomika chińskiego. Obserwacje z badań mutagenności *in vitro* zostały potwierdzone negatywnymi wynikami testów na mutagenność przeprowadzonych w warunkach *in vivo*: test mikrojądrowy u myszy, test na komórkach drożdży u myszy jako żywiciela, test na mutagenność moczu myszy.

Potencjał rakotwórczy

Ze względu na strukturę cząsteczkową leku (pochodna naturalnego aminokwasu), który nie wykazuje podobieństwa do żadnego znanego karcynogenu, nie wykonano badań w kierunku działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Izomalt (E 953)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Sukraloza

Kwas cytrynowy

Sodu benzoatan (E 211)

Aromat malinowy 052383 AP0551 [maltodekstryna kukurydziana, triacetyna, substancje aromatyzujące]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji: 15 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Po rekonstytucji: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie należy stosować leku ERDOSOL po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III, zawierająca 50 g proszku do sporządzania 100 mL zawiesiny doustnej, zamknięta zakrętką z PE z pierścieniem gwarancyjnym z HDPE, w tekturowym pudełku. Do opakowania dołączona jest miarka dozująca z PP (z podziałką 2,5 mL, 3 mL, 5 mL, 7,5 mL, 10 mL, 15 mL, 18,5 mL).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu przygotowania zawiesiny należy w pierwszej kolejności delikatnie stuknąć kilka razy w zamkniętą butelkę, aby rozproszyc proszek. Następnie dodać około 65-70 mL przegotowanej wody schłodzonej do temperatury pokojowej do zaznaczonego na butelce wgłębienia. Dobrze wstrząsnąć przez minimum 30 sekund, aż do uzyskania rzadkiej, mętnej zawiesiny, w razie potrzeby dodać przegotowanej wody do zaznaczonego na butelce wgłębienia i jeszcze raz wstrząsnąć. W ten sposób uzyskuje się 100 mL gotowej zawiesiny.

Po każdym użyciu miarkę dozującą należy umyć i wysuszyć.

Po zawieszeniu proszku uzyskuje się białą lub białawą jednorodną zawiesinę.

Zawsze wstrząsnąć przed użyciem.

Stosować doustnie, bezpośrednio po przygotowaniu, według schematu dawkowania w punkcie 4.2.

Jeśli zawiesina nie zostanie podana w ciągu 5 minut, wstrząsnąć produkt ponownie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o.
Elizówka, ul. Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO