

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flegamax Erdo, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg erdosteiny (*Erdosteinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułka twarda z korpusem w kolorze żółtawym i zielonym wieczkiem zawierająca wypełnienie w postaci białego granulowanego lub lekko sprasowanego proszku; wielkość kapsułki około 19 mm długości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające w ostrych i przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych (nosa, zatok przynosowych, krtani, tchawicy, oskrzeli i płuc) z towarzyszącym nadmiernym wydzielaniem śluzu (gęstej i lepkiej wydzieliny).

Produkt przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 kapsułka 2 razy na dobę

Nie jest wymagane korygowanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Flegamax Erdo jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produktu nie należy stosować przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi).

Niewydolność nerek (klirens kreatyniny <25 ml/min).

Homocystynuria (erdosteina jest częściowo metabolizowana do homocysteiny, a nie ma danych opisujących podanie erdosteiny u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu aminokwasów, zwłaszcza u pacjentów na diecie wykluczającej metioninę).

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

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).

Ostrożnie stosować u pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym lub zaburzeniami oczyszczania rzęskowego (ze względu na ryzyko nagromadzenia dużych ilości śluzu).

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

Przy braku poprawy, należy rozważyć zmianę dawkowania lub przerwanie leczenia.

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

Ciąża

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 / płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Niemniej nie zaleca się stosowania produktu leczniczego przez kobiety w ciąży.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego przez kobiety karmiące piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flegamax Erdo 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 nadbrzuszu, nudności, ból głowy;
- 0,5-1%: zaparcie, biegunka, suchość jamy 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

Flegamax Erdo 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 rozbicie 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 unieczynniają 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 (bronchoalveolar lavage, BAL).

Wykazano, że erdosteina zwiększa stężenie IgA w drogach oddechowych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i zapobiega hamowaniu chemotaksji granulocytów, wywołanemu paleniem tytoniu. W badaniu klinicznym wykazano, że u pacjentów z POChP ośmiomiesięczne leczenie erdosteiną skutkowało zmniejszeniem liczby zaostrzeń i poprawą jakości życia.

Erdosteina zwiększa stężenie amoksycyliny w wydzielinie oskrzelowej, a leczenie skojarzone 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, zmniejsza nasilenie kolonizacji przez bakterie.

Wykazano, że erdosteina podawana w zalecanych dawkach nie wywiera większego wpływu na błonę śluzową 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 jednorazowej 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 siarczanów. 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 zaobserwowano zwiększenie wartości C_{max} i AUC. Ponadto w przypadku znacznego upośledzenia 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 LD₅₀ 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 100-1000 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 najwyższa 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 toksycznych u szczurów przy dawkach doustnych do 1000 mg/kg na dobę i u psów 200 mg/kg na dobę. Większe dawki u szczurów wywoływały 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, przygnębianie. 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 mutagenny

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

Zawartość kapsułki:

Powidon K 30

Celuloza mikrokrystaliczna PH 102

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29776

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