

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebromen, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 300 mg erdosteiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Biały granulat lub lekko sprasowany proszek w twardej kapsułce żelatynowej rozmiaru „1” (o długości $19,3 \pm 0,4$ mm), z nieprzezroczystym żółtawym korpusem i nieprzezroczystą zieloną nasadką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ebromen:

- zmniejsza lepkość wydzieliny oskrzelowej i jest wskazany w leczeniu ostrych i przewlekłych chorób górnych i dolnych dróg oddechowych, takich jak zapalenie oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie krtani i gardła, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, POChP, astma oskrzelowa z nadmiernym wydzielaniem śluzu, rozstrzenie oskrzeli.
- działa zapobiegawczo przed zaostrzeniem chorób układu oddechowego i jest wskazany w stabilnym przewlekłym zapaleniu oskrzeli, nawet u palaczy, w celu zapobiegania nawracającym epizodom infekcyjnym, np. w sezonie zimowym.
- jest wskazany w leczeniu wspomagającym z antybiotykami w przypadku zaostrzeń z infekcją bakteryjną.
- stosuje się w zapobieganiu powikłaniom po zabiegach chirurgicznych, takim jak zapalenie płuc lub niewentylowana część płuca.

Ebromen jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 kapsułka (300 mg) 2 do 3 razy na dobę. Maksymalna dobową dawką erdosteiny to 900 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności wątroby

Erdosteina jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawek u pacjentów z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny > 25 ml/min.

Erdosteina jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 25 ml/min (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy połączyć, popijając płynem oraz nie należy ich żuć.

Produktu leczniczego Ebromen nie należy stosować przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje zawierające wolne grupy SH lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- zaburzenia czynności wątroby (np. wzrost stężenia fosfatazy zasadowej lub transaminaz w surowicy krwi itp.),
- niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 25 ml/min),
- homocystynuria (substancja czynna jest źródłem homocysteiny i nie ma dostępnych danych opisujących podanie erdosteiny w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów, zwłaszcza u pacjentów na diecie wykluczającej metioninę).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku wystąpienia typowych objawów nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać leczenie. Jednoczesne stosowanie leku z lekami przeciwkaszlowymi nie ma racjonalnego uzasadnienia i może powodować gromadzenie się wydzieliny w drzewie oskrzelowym, co zwiększa ryzyko nadkażenia lub skurczu oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano niekorzystnych interakcji z innymi lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu zakażeń dróg oddechowych i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, takimi jak teofilina, leki rozszerzające oskrzela, erytromycyna, amoksycylina lub sulfametoprim. Erdosteina nasila działanie niektórych antybiotyków (np. amoksycyliny, klarytromycyny), które mogą być stosowane w celach terapeutycznych. Wykazano synergiczne działanie z budezonidem i salbutamolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest danych dotyczących stosowania erdosteiny u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania erdosteiny podczas ciąży i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów. W klasyfikacji działań niepożądanych według częstości zastosowano następujące oznaczenia: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Nudności, zgaga, biegunka, ageuzja, dysgeuzja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Hiperpireksja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości, takie jak egzema

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 181 C, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania u ludzi.

W przypadku przedawkowania u dzieci i dorosłych należy zastosować leczenie objawowe i ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne, leki wykrztuśne, leki oskrzelowo-ochronne
kod ATC: R05CB15

Erdosteina jest substancją mukomodulującą, która działa poprzez swoje aktywne metabolity. Metabolity zawierają wolne grupy tiolowe, które powodują rozbicie mostków dwusiarczkowych łączących włókna glikoproteinowe, co prowadzi do zmniejszenia elastyczności i lepkości śluzu. W rezultacie ułatwia to usuwanie wydzielin z dróg oddechowych i zwiększa skuteczność mechanizmu śluzowo-rzęskowego w usuwaniu śluzu i wydzielin śluzowo-ropnych z górnych i dolnych dróg oddechowych.

Erdosteina zmniejsza również zdolność bakterii G+ i G- do przylegania do nabłonka dróg oddechowych. To przeciwbakteryjne działanie antyadhezyjne, które wykazano *in vitro*, może ograniczać kolonizację bakteryjną i zmniejszać ryzyko nadkażenia bakteryjnego.

Erdosteina działa jako pochłaniacz wolnych rodników tlenowych, zapobiega również ich powstawaniu „in loco” i znacznie zmniejsza poziom 8-izoprostanu jako markera peroksydacji lipidów. Działanie przeciwzapalne erdosteiny *in vitro* i *in vivo* przejawiało się również zmniejszeniem produkcji niektórych cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8).

Przeciwdziała hamowaniu alfa-1-antytrypsyny przez dym tytoniowy, zapobiegając uszkodzeniom układu oddechowego spowodowanym smogiem i paleniem tytoniu.

Zwiększa również stężenie IgA w drogach oddechowych pacjentów z POChP i zapobiega hamowaniu granulocytów wywołanemu paleniem tytoniu. Zwiększa również stężenie amoksyliny w wydzielinie oskrzelowej, dlatego też ich jednoczesne podawanie powoduje szybsze rozpoczęcie działania niż monoterapia amoksyliną. U pacjentów z POChP ośmiomiesięczne leczenie erdosteina doprowadziło do zmniejszenia liczby nagłych zaostrzeń i poprawy jakości życia.

Działanie produktu jest osiągane po około 3-4 dniach leczenia. Sama erdosteina nie zawiera wolnych rodników SH, więc w zalecanych dawkach ma bardzo niewielki wpływ na przewod pokarmowy, a jej niepożądane działanie żołądkowo-jelitowe nie różni się od działania placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Erdosteina jest szybko wchłaniana i metabolizowana w wątrobie do co najmniej 3 aktywnych metabolitów, z których najliczniejszy (w %) i najsilniejszy jest N-tiodiglikolohomocysteina. (metabolit 1 lub M1). Główne parametry farmakokinetyczne (w odniesieniu do M1) są następujące: C_{max} : 3,46 $\mu\text{g/ml}$, T_{max} : 1,48 godziny, AUC (0-24 godziny): 12,09 mg/l/h . Erdosteina wiąże się z białkami osocza w 64,5%. Jest wydalana z moczem i kałem, gdzie występują wyłącznie siarczany nieorganiczne.

Okres półtrwania w fazie eliminacji (całego produktu, tj. erdosteiny i jej metabolitów) wynosi ponad 5 godzin. Wielokrotne podawanie lub spożywanie pokarmów nie wpływa na profil farmakokinetyczny produktu. Nie obserwowano kumulacji leku ani indukcji enzymatycznej.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby zaobserwowano zwiększenie wartości C_{max} i AUC.

Ponadto w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek istnieje ryzyko kumulacji metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność erdosteiny we wszystkich postaciach dawkowania jest niska, wartości LD_{50} wynoszą od 3500 mg/kg do 5000 mg/kg . W badaniach toksyczności podostrej (4 tygodnie) u psów i szczurów zaobserwowano dawki nietoksyczne wynoszące 100–1000 mg/kg/dobę ; wyższe dawki powodowały wzrost masy wątroby. Toksyczność przewlekła (dłuższa niż 26 tygodni) jest również niska, a najwyższe dawki nietoksyczne u psów i szczurów wynoszą 200–1 000 mg/kg/dobę . Wyższe dawki powodowały również wzrost masy wątroby. Nie zaobserwowano działań niepożądanych wpływających na płuca, wątrobę, serce i nerki. Przy ekstremalnie dużych dawkach (4 000 mg/kg) zaobserwowano działanie uspokajające na OUN. Tolerancja miejscowa po podaniu doustnym, wziewnym i doodbytniczym była dobra. Nie wykryto potencjału mutagennego erdosteiny w badaniach *in vitro* i *in vivo*. 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna PH 102

Powidon K 30

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

Kapsułki w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 10, 20 i 60 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

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia 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