

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erdopect 300 mg kapseli, kova.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 300 mg erdosteimiä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Keltainen/vihreä kova liivatekapseli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hengitysteiden sairaudet, joissa esiintyy runsas- tai sitkeälimaisia ysköksiä (esim. kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe).

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: 1 kapseli niellään aamuin illoin.

Lääke on tarkoitettu yleensä enintään 10 vrk kestäväan käyttöön. Kroonisen keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaiheiden yhteydessä 4 viikkoa kestävä lääkitys Erdopectillä voi olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

Valmiste ei ole tarkoitettu lapsille.

Kymmenen päivän hoitojen yhteydessä ei annostusta tarvitse muuttaa kohtalaisessa maksan tai munuaisten (kreatiniinipuhdistuma > 25 ml/min) vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan ja munuaisten (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min) vajaatoiminnassa tiedot erdosteinin käytöstä ovat niukkoja, eikä lääkkeen käyttöä suositella.

Lääke voidaan ottaa ennen tai jälkeen ruokailun tai sen yhteydessä, sillä ruoka ei vaikuta imeytyneen erdosteinin määrään eikä maksimipitoisuuteen plasmassa.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea maksan tai munuaisten (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min) vajaatoiminta

Homokystinuria

Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suosittelulla annoksilla erdosteinin GI-siedettävyyden on ollut hyvä. Suuria annoksia käytettäessä (>1200 mg/vrk) vatsavaivat ovat kuitenkin mahdollisia, mikä on syytä ottaa huomioon hoidettaessa

potilaita, joilla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava (ks. kohta 4.3).

Pitkiä hoitoja koskevien tutkimusten niukkuuden ja karsinogeenisuustutkimusten puuttumisen takia valmiste ei ole tarkoitettu jatkuvaan käyttöön stabiilissakaan kroonisessa bronkiitissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erdosteiinilla ei ole tullut esille haitallisia yhteisvaikutuksia muiden hengitystieinfektioiden ja COPD:n hoidossa usein käytettyjen lääkeaineiden, kuten teofylliinin, erytromysiinin, amoksisilliinin tai sulfatrimetopriimin kanssa.

Erdosteini lisää amoksisilliinin pitoisuutta hengitysteissä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut esille sikiövaurioita. Tiedot erdosteisiin käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ovat kuitenkin vähäisiä, joten valmistetta ei tule käyttää raskauden eikä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Erdosteinin vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttöön ei ole tutkittu, mutta todennäköisesti tällaisia vaikutuksia ei ole.

4.8 Haittavaikutukset

Erdosteiinilla tehdyissä tutkimuksissa ei suositelluilla annoksilla ole todettu haittavaikutuksia enempää kuin plasebolla. Suurilla annoksilla (vähintään 1200 mg/vrk) vatsavaivat ja pahoinvointi ovat mahdollisia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet
Hermosto	Makuu- ja hajuaistin muutokset, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Vatsavaivat, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Iho-reaktiot (kuten urtikaria, eryteema, ekseema ja dermatiitti)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole tiedossa. Mahdollisessa yliannostustilanteessa noudatetaan myrkytysten

yleisiä hoitoperiaatteita (mahahuuhtelu, aktiivihiihi ym.).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet, mukolytyt, ATC-koodi: R05CB15.

Erdosteini on mukolyytti, joka vaikuttaa aktiivisten metaboliittensa välityksellä. Metaboliiteissa on vapaita tioliryhmiä, jotka kykenevät avaamaan bronskuseritteiden sisältämissä mukoproteiineissa olevia disulfididoksia. Tällöin eritteiden viskositeetti vähenee ja niiden poistuminen hengitysteistä (sekä mucociliary transport yleensä) tehostuu.

Erdosteinin suotuisat kliiniset vaikutukset ilmaantuvat noin 4 vuorokauden hoidon jälkeen. Erdosteiniin ei itsessään ole vapaita SH-ryhmiä. Tästä syystä sen vaikutukset GI-kanavaan suositelluilla annoksilla ovat vähäisiä eikä sillä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille GI-kanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia plaseboa enempää.

Hengitysteiden eritteisiin kohdistuvan mukolyyttisen vaikutuksen lisäksi erdosteini suojelee kudoksia antagonisoimalla mm. tupakansavun aiheuttamaa alfa-1-antitrypsiinin inaktivaatiota ja estäen täten kudosaivourioita aiheuttavien entsyymien vaikutusta.

Erdosteiniin on myös osoitettu lisäävän kroonista obstruktiivista keuhkosairautta potevien henkilöiden hengitysteiden eritteiden IgA-pitoisuutta sekä estävän tupakoinnin aiheuttamaa liuskatumaisten valkosolujen toimintojen heikentymistä. Erdosteini myös lisää samanaikaisesti otetun amoksisilliinin pitoisuuksia bronskuseriteissä. Kun kroonisen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen amoksisilliinihoitoon on lisätty erdosteini, paraneminen on ollut merkittävästi nopeampaa kuin amoksisilliini-lumelääkehoidon aikana.

Erdosteinin yhteisvaikutusta antibioottien (amoksisilliini, siprofloksasiini, ampicilliini) kanssa on selvitetty useissa kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty sekä aikuisille että lapsille. Tutkimukset osoittavat erdosteiniin yhteiskäytön eri antibioottien kanssa nopeuttavan oireiden paranemista alahengitysteiden akuuteissa infektioissa verrattuna pelkän antibiootin käyttöön. Kroonista keuhkohtaumatautiin sairastavien potilaiden pitkäaikaishoito erdosteiniin vähensi sairauden pahenemistapauksia ja sairaalahoitoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Erdosteini imeytyy nopeasti, Tmax on noin 1,2 tuntia. Imeytymisen jälkeen erdosteini metaboloituu pääasiassa maksassa hydrolysoitumalla kolmeksi aktiiviseksi, tioliryhmiä sisältäväksi metaboliitiksi: N-tiodiglykolylihomokysteiniiniksi, N-asetyylilihomokysteiniiniksi sekä homokysteiniiniksi. Erdosteiniin ja sen metaboliittien puoliintumisajat on lyhyitä, 1-3 tuntia. 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen on erdosteiniin huippupitoisuus seerumissa noin 0,9 µg/ml, metaboliittien I ja II huippupitoisuudet noin 3 ja 7 µg/ml. 300 mg:n annosten jälkeen seerumin homokysteiniinitaso (metaboliitti III) on noin 0,5 µg/ml (normaali). Tiedot plasman proteiineihin sitoutumisesta ovat niukkoja, erdosteiniin arvioitu proteiineihin sitoutumisaste on 65 %.

Ruoka hidastaa imeytymistä hieman vaikuttamatta kuitenkaan imeytyneen lääkeaineen määrään tai saavutettaviin pitoisuuksiin kudoksissa. Potilaan ikä ei vaikuta aineen farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Jatkuvan lääkityksen aikana ei ole havaittu aineen kumuloitumista.

Jos munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 25-40 ml/min), aineen farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi, kuten ei lievässä maksan vajaatoiminnassakaan. Tietoja lääkkeen ominaisuuksista vaikeassa maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min) ei ole, eikä lääkkeen käyttöä suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erdosteiniin akuutti toksisuus on vähäinen kaikilla lääkemuodoilla ja LD50-arvot ovat 3500-5000 mg/kg. Subakuuteissa (4 viikkoa) toksisuuskokeissa suurimmat ei-toksiset annokset koirille ja rotille ovat olleet 100 ja 1000 mg/kg/vrk; suuremmilla annoksilla on havaittu maksan painon suurenemista. Krooninen toksisuus (26 viikkoa) on myös vähäistä, suurimmat ei-toksiset annokset koirille ja rotille ovat olleet 200 ja 1000 mg/kg/vrk, suuremmilla annoksilla on havaittu maksan painon suurenemista. Erdosteiniin ei ole havaittu aiheuttavan muutoksia keuhkojen, maksan, sydämen tai munuaisten toimintaan. Keskushermostovaikutuksena on havaittu sedaatiota jättiannoksilla (4000 mg/kg). Oraalinen, inhaloitu tai rektaalinen erdosteiniin ei ole aiheuttanut paikallista kudosaärsytystä. Erdosteiniinilla ei ole todettu mutageenisia ominaisuuksia *in vitro* ja *in vivo* - tutkimuksissa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska molekyyli ei kuulu karsinogeenisina pidettyjen aineiden joukkoon ja koska lääkettä ei ole tarkoitettu jatkuvaan käyttöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

magnesiumstearaatti
povidoni
selluloosa, mikrokiteinen

Kapselin kuori:

liivate
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi (E172)
indigotiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15-25 °C)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus, 20 ja 60 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12158

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. kesäkuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erdopect 300 mg kapsel, hård.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 300 mg erdostein

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Gul/grön hård gelatinkapsel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Luftvägssjukdomar med rikliga eller sega upphostningar (t.ex. försämringsskede av kronisk bronkit).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna: 1 kapsel sväljs varje morgon och kväll.

Läkemedlet är vanligen avsett för användning i högst 10 dygn. I samband med försämringsskede av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan en 4 veckor lång medicineringsperiod med Erdopect vara nödvändig.

Pediatrisk population

Preparatet är inte avsett för barn.

I samband med tio dagars behandlingar behöver dosen inte justeras vid måttligt nedsatt lever- eller njurfunktion (kreatininclearance > 25 ml/min). I svårt nedsatt lever- och njurfunktion (kreatininclearance < 25 ml/min) finns det begränsade data om användningen av erdostein och användning av läkemedlet rekommenderas inte.

Läkemedlet kan intas före, efter eller i samband med måltiden, eftersom föda inte påverkar mängden absorberat erdostein eller den maximala plasmakoncentrationen.

4.3 Kontraindikationer

Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion (kreatininclearance < 25 ml/min)

Aktivt magsår eller duodenalsår

Homocystinuri

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Med rekommenderade doser har GI-toleransen av erdostein varit bra. Vid användning av höga doser (>1 200 mg/dygn) är magbesvär dock möjliga, vilket ska beaktas vid behandling av patienter som tidigare har haft magsår eller duodenalsår (se avsnitt 4.3).

Eftersom det finns begränsat med studier om långvarig behandling och karcinogenicitet är preparatet inte avsett för kontinuerlig användning ens i stabil kronisk bronkit.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga skadliga interaktioner har observerats mellan erdostein och läkemedel som allmänt används i behandlingen av andra luftvägsinfektioner och KOL, såsom teofyllin, erytromycin, amoxicillin eller sulfatrimetoprim.

Erdostein ökar koncentrationen av amoxicillin i andningsvägarna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I prekliniska studier har inga fosterskador observerats. Data om användning av erdostein under graviditet och amning är dock begränsade. Därför ska preparatet inte användas under graviditet eller amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av erdostein på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts, men det är sannolikt att dessa effekter saknas.

4.8 Biverkningar

Rekommenderade doser av erdostein har i utförda studier inte orsakat flera biverkningar än placebo. Med höga doser (minst 1 200 mg/dygn) är magbesvär och illamående möjliga.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Förändringar i smaksinnet, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd
Magtarmkanalen	Magbesvär, illamående
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner (såsom urtikaria, erytem, eksem och dermatit)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Kända överdoseringsfall saknas. Vid en eventuell överdosering följer man de allmänna behandlingsprinciperna för förgiftningar (magsköljning, aktivt kol etc.).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot hosta och förkylning, mukolytika, ATC-kod: R05CB15.

Erdosteine är en mukolyt som verkar via dess aktiva metaboliter. Metaboliterna har fria tiolgrupper som kan öppna disulfidbindningar i mukoproteiner som finns i bronksekret. Då minskar viskositeten av sekretet och deras avlägsnande från andningsvägarna (samt mucociliary transport i allmänhet) blir mer effektivt.

De kliniskt fördelaktiga effekterna av erdosteine uppstår efter ca 4 dagars behandling. Erdosteine i sig saknar fria SH-grupper. På grund av detta är dess effekter på magtarmkanalen knappa med rekommenderade doser, och inga fler biverkningar riktade mot magtarmkanalen har observerats i kliniska studier med erdosteine jämfört med placebo.

Utöver den mukolytiska effekten på andningsvägarnas sekret skyddar erdosteine vävnader genom att motverka bl.a. inaktivering av alfa-1-antitrypsin som orsakas av tobaksrök, och därmed hämma effekten av enzymer som orsakar vävnadsskador.

Erdosteine har också visats öka IgA-halten av andningsvägarnas sekret hos personer med kronisk obstruktiv lungsjukdom och hämma försvagad effekt av segmentkärniga leukocyter som orsakas av rökning. Erdosteine ökar också koncentrationerna av samtidigt administrerat amoxicillin i bronksekretet. När erdosteine har lagts till i amoxicillinbehandling vid försämringsskede av kronisk obstruktiv lungsjukdom, har förbättringen varit betydligt snabbare än under behandling med amoxicillin och placebo.

Interaktioner mellan erdosteine och antibiotika (amoxicillin, ciprofloxacin, ampicillin) har utretts i flera kliniska studier utförda på både vuxna och barn. Studierna visar att samtidig användning av erdosteine och olika antibiotika förbättrar förbättringen av symptomen i akuta infektioner i de nedre luftvägarna jämfört med användning av endast antibiotika. Långvarig erdosteinebehandling av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom minskade sjukdomens försämringsskede och sjukhusvård.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Erdosteine absorberas snabbt, T_{max} är ca 1,2 timmar. Efter absorptionen metaboliseras erdosteine huvudsakligen i levern genom att hydrolyseras till tre aktiva metaboliter med tiolgrupper: till N-tiodiglykolyhomocystein, N-acetylhomocystein och homocystein. Halveringstiderna av erdosteine och dess metaboliter är korta, 1–3 timmar. Efter en engångsdos på 600 mg är den maximala serumkoncentrationen av erdosteine ca 0,9 µg/ml, och de maximala koncentrationerna av metabolit I och II ca 3 och 7 µg/ml. Efter doser på 300 mg är serumets homocysteinnivå (metabolit III) ca 0,5 µg/ml (normal). Det finns begränsat med data om bundenheten till plasmans proteiner. Den uppskattade graden av proteinbundenhet av erdosteine är 65 %.

Föda minskar absorptionen en aning utan att ändå påverka mängden absorberat läkemedel eller de uppnådda koncentrationerna i vävnaderna. Patientens ålder påverkar inte de farmakokinetiska egenskaperna. Under kontinuerlig medicinering har kumulering av ämnet inte upptäckts.

Om njurfunktionen är måttligt nedsatt (kreatininclearance 25-40 ml/min), förändras ämnets farmakokinetik inte signifikant, såsom den inte heller gör i milt nedsatt leverfunktion. Data om

läkemedlets egenskaper vid svårt nedsatt lever- och njurfunktion (kreatininclearance < 25 ml/min) saknas, och användning av läkemedlet rekommenderas inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av erdostein är obetydlig med alla läkemedelsformer och LD50-värdena är 3 500-5 000 mg/kg. I subakuta (4 veckor) toxicitetsstudier har de högsta icke-toxiska doserna för hundar och råttor varit 100 och 1 000 mg/kg/dygn; med högre doser har viktökning av levern upptäckts. Kronisk toxicitet (26 veckor) är också obetydlig, de största icke-toxiska doserna för hundar och råttor har varit 200 och 1 000 mg/kg/dygn, med högre doser har viktökning av levern observerats. Erdostein har inte upptäckts orsaka förändringar i funktionen av lungorna, levern, hjärtat eller njurarna. Som biverkningar i det centrala nervsystemet har sedation upptäckts med jättedoser (4 000 mg/kg). Oralt, inhalerat eller rektalt erdostein har inte orsakat lokal vävnadsirritation. I *in vitro*- och *in vivo*-undersökningar har inga mutagena egenskaper av erdostein observerats. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts, eftersom molekylen inte tillhör ämnen som anses karcinogena, och eftersom läkemedlet inte är avsett för kontinuerlig användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

magnesiumstearat

povidon

cellulosa, mikrokristallin

Kapselns skal:

gelatin

titandioxid (E171)

gul järnoxid (E172)

indigotin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PVDC-/aluminiumblistertförpackning, 20 och 60 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12158

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 maj 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 6 juni 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.8.2021