

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisolaclar 600 mg poretabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää 600 mg asetyylikysteiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi poretabletti sisältää 6,03 mmol (138,8 mg) natriumia.

Yksi poretabletti sisältää 70 mg laktoosia.

Yksi poretabletti sisältää enintään 40 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Pyöreä, valkoinen, sileäpintainen tabletti, jossa jakourre toisella puolella (läpimitta 20 mm).

Jakourre on tarkoitettu vain liukenemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Asetyylikysteini on tarkoitettu aikuisille hengitystiesairauksien hoitoon, kun bronkuseritteiden viskositeettia on vähennettävä yskösten irtoamisen helpottamiseksi, etenkin akuutin keuhkoputkitulehduksen aikana.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Yksi 600 mg poretabletti kerran vuorokaudessa.

##### *Pediatriset potilaat*

Bisolaclar 600 mg -poretabletin käyttö on vasta-aiheista alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.3), eikä valmiste sovellu käytettäväksi lapsilla eikä nuorilla.

##### Antotapa

Poretabletti liuotetaan puoleen lasilliseen vettä. Kun tabletti on liennut, neste voidaan juoda välittömästi.

Asetyylikysteiniä käytetään oireenmukaiseen hoitoon, eikä sitä pidä käyttää yli 8–10 päivää ilman lääkärin konsultaatiota.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Alle 2-vuotiaat lapset.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta potilaille, joilla on astma tai anamneesissa bronkospasmi. Jos potilaalle kehittyy bronkospasmi, Bisolaclar 600 mg -porettablettien käyttö on lopetettava välittömästi.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa peptinen haava, etenkin, jos potilas käyttää muita lääkkeitä, joiden tiedetään ärsyttävän maha-suolikanavan limakalvoa.

Vakavilla ihoreaktioilla, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymällä ja toksisella epidermaalisella nekrolyysillä, on ilmoitettu olevan hyvin harvoin ajallinen yhteys asetyylikysteiniin käyttöön. Useimmiten tapaukset selittyivät potilaan perussairaudella ja/tai samanaikaisella lääkityksellä. Jos uusia iho- tai limakalvomuutoksia ilmaantuu, potilaan on otettava heti yhteys lääkäriin ja asetyylikysteinihoito on lopetettava varotoimenpiteenä.

Valmistetta annettaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan yskänrefleksi on heikentynyt (esim. iäkkäät tai heikkokuntoiset potilaat), sillä liman muuttuessa nestemäisemmäksi bronkuseritteen määrä saattaa lisääntyä lähinnä asetyylikysteinihoidon alussa. Jos potilas ei pysty yskimään limaa ulos tehokkaasti, on käytettävä tyhjennysasentoja ja bronkusten imemistä.

Mukolyytit saattavat tukkia hengitystiet alle 2-vuotiailla lapsilla, mikä johtuu hengitysteiden fysiologisista ominaisuuksista tässä ikäryhmässä. Kyky irrottaa limaa yskimällä saattaa olla rajoittunut. Tästä syystä mukolyyttejä ei saa antaa alle 2-vuotiaille lapsille.

##### Yhteisvaikutukset laboratorikokeiden kanssa

Asetyylikysteiniin voi vaikuttaa salisylaatin kolorimetrisen määrittämiseen ja virtsan ketoainemäärittämiseen.

Lievä rikin haju ei ole merkki poikkeamasta valmistuksessa vaan on ominaista vaikuttavalle aineelle.

##### Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvoin perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvoin perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää natriumia 6,03 mmol (tai 138,8 mg) per annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Bisolaclar 600 mg -porettablettien liuottamista yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa ei suositella.

Asetyylikysteiniin aiheuttamaa antibioottien (tetrasykliini, aminoglykosidit, penisilliini) inaktivaatiota on ilmoitettu toistaiseksi vain *in vitro* -kokeissa, joissa asiaankuuluvat aineet sekoitettiin suoraan toistensa kanssa. Jos suun kautta otettavia antibiootteja kuitenkin tarvitaan, ne on syytä ottaa kaksi tuntia ennen Bisolaclar 600 mg -porettabletin ottamista tai kaksi tuntia sen jälkeen.

Asetyylikysteiniin saattaa voimistaa glyseryyliitrinitraatin vasodilataatiovaikutusta. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, varovaisuutta on noudatettava ja potilaan verenpainetta on seurattava mahdollisesti vakavaksi muuttuvan hypotension varalta.

Asetyylikysteiniillä saattaa olla kelatoiva vaikutus, minkä takia se saattaa pienentää tiettyjen metallisuolojen (esim. kulta-, rauta- ja kaliumsuolojen) biologista hyötyosuutta. Bisolaclar 600 mg -porettablettia ja tällaisia suoloja ei pidä ottaa samanaikaisesti vaan eri vuorokaudenaikaan.

Lääkehiili voi heikentää asetyylikysteiniin vaikutusta vähentämällä sen imeytymistä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja asetyylikysteiniin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Asetyylikysteini läpäisee istukan. Saatavilla olevien tietojen perusteella vauvaan ei kohdistu riskiä. Bisolaclar 600 mg -porettabletin käyttöä raskauden aikana on hyvä välttää varmuuden vuoksi.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö asetyylikysteini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Bisolaclar 600 mg -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Saatujen prekliinisten kokemusten perusteella asetyylikysteiniin käytöllä ei ole vaikutusta hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Asetyylikysteiniillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään asetyylikysteiniin perorallisen käytön jälkeen havaitut haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus			
	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Yleisyys tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet*		Anafylaktinen sokki, anafylaktiset/anafylaktistyyppiset reaktiot	
Hermosto	Päänsärky			
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			
Verisuonisto			Verenvuoto	
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Dyspepsia		
Iho ja ihonalainen kudos				Kasvojen turvotus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume			
Tutkimukset	Verenpaineen aleneminen			

\*Yliherkkyysoireita ovat mm. bronkospasmit, hengenahdistus, kutina, nokkosihottuma, ihottuma, angioedeema ja takykardia.

### *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

Trombosyyttiaggregaation väheneminen asetyylikysteiniin käytön aikana on vahvistettu useissa tutkimuksissa. Tämän kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Jos potilaalla on tai on ollut peptinen haava, asetyylikysteini voi vaikuttaa haitallisesti mahalaukun limakalvoon.

### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Peroraalisten asetyylikysteiinilääkemuotojen yhteydessä ei ole toistaiseksi havaittu toksisia yliannostuksia.

Kun vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin kolmen kuukauden ajan 11,6 g asetyylikysteiiniannos vuorokaudessa, vakavia haittavaikutuksia ei havaittu.

Enintään 500 mg/kg peroraaliset asetyylikysteiiniannokset ovat olleet siedettyjä aiheuttamatta myrkytyksen merkkejä.

### *Oireet*

Yliannostukset voivat aiheuttaa ruoansulatuskanavan vaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

### *Hoito*

Oireenmukainen hoito tarvittaessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet, ekspektorantit, myös yhdistelmävalmisteet muiden lääkeaineiden (ei yskänhillitsijöiden) kanssa, mukolyytit, ATC-koodi: R05CB01

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Asetyylikysteiini on mukolyytit, joka vähentää limakalvoeritteiden viskositeettia. Mukolyyttinen vaikutus johtuu depolymerisaatiosta, kun liman makromolekyylien väliset disulfididisidokset rikkoutuvat. Samaan aikaan värekarvaepiteeli aktivoituu. Näin ollen bronkuseritteen juoksevuus ja kulku paranevat, mikä helpottaa yskösten irtoamista ja parantaa värekarvapuhdistumaa.

Asetyylikysteiini on myös glutationin esiaste, sillä se on luontaisen aminohappokysteiinin johdos. Kysteiini toimii glutationin synteesin substraattina elimistössä. Asetyylikysteiini voi normalisoida glutationivajeen ja myös konjugoitua useiden toksisten yhdisteiden kanssa.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta annettu asetyylikysteiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ja jakautuu koko elimistöön. Suurimmat pitoisuudet saavutetaan maksa-, munuais- ja keuhkokudoksessa. Ihmisellä maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua. 4,6 µmol/l huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 60 minuutin kuluttua suun kautta annetusta 600 mg asetyylikysteiiniannoksesta, ja pitoisuus plasmassa pieneni nopeasti 2,5 µmol/l:aan 90 minuutin kohdalla. Voimakkaan ensikierron vaikutuksen takia suun kautta annetun asetyylikysteiinin biologinen hyötyosuus on hyvin pieni. Kokonaisasetyylikysteiinin jakautumistilavuudeksi ilmoitettiin 0,33–0,47 l/kg. Yksilöllinen vaihtelu oli vähäistä.

Asetyylikysteiinistä noin 50 % sitoutuu proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Asetyylikysteiini deasetyloituu pääosin maksassa farmakologisesti aktiiviseksi aineeksi, kysteiiniksi, sekä diasetyylikysteiiniksi, kystiiniksi ja muiksi kyseisen yhdisteen disulfidien seokseksi. Kysteiini osallistuu pääasiassa aminohappometaboliaan. Reversiibeilejä disulfididisidoksia muodostuu myös sellaisten aminohappojen ja proteiinien kanssa, joissa on vapaita sulfhydryyliryhmiä.

Asetyylikysteiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia, ja siihen vaikuttaa pääosin nopea biotransformaatio maksassa. Maksan vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa plasmassa enintään 8 tuntia.

### Eliminaatio

Kun N-asetyylikysteiniä on annettu 600 mg annoksina suun kautta tai laskimoon, käytännöllisesti katsoen N-asetyylikysteiniä ei ole havaittavissa plasmassa 10–12 tunnin kohdalla. Suun kautta annetun N-asetyylikysteinin kokonaispuhdistuma oli 0,286 l/kg/h terveillä aikuisilla. Suuret annokset muuntuvat pääosin epäorgaaniseksi sulfaatiksi ja erittyvät munuaisten kautta, joissa erittyminen noudattaa kolmivaiheista kinetiikkaa (alfa-, beeta- ja terminaalinen gammavaihe).

Plasmapuhdistumaksi määritettiin 0,11 l/h/kg (kokonais) sekä 0,84 l/h/kg (vähentynyt). Laskimoon annetun lääkkeen eliminaation puoliintumisaika on 30–40 min.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### a) Kerta-annostoksisuus

Kerta-annostoksisuus on ollut eläintutkimuksissa hyvin vähäistä.

#### b) Toistuvaisannosten toksisuus

Enintään vuoden kestäneissä tutkimuksissa eri eläinlajeilla (rotalla, koiralla) ei havaittu patologisia muutoksia.

#### c) Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Asetyylikysteini ei todennäköisesti aiheuta mutageenisia vaikutuksia. *In vitro* -kokeen tulos oli negatiivinen.

Asetyylikysteinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

#### d) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Kehitystoksisuustutkimuksissa kaniinilla ja rotalla ei havaittu epämuodostumia. Hedelmällisyyttä ja peri- ja postnataalitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset olivat negatiivisia. Rotalla asetyylikysteini läpäisee istukan ja on havaittavissa lapsivedessä. Kahdeksan tunnin kuluttua suun kautta tapahtuneen lääkkeenannon jälkeen metaboliitti L-kysteinin pitoisuus on suurempi istukassa ja sikiössä kuin emon plasmassa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vedetön sitruunahappo

Askorbiinihappo

Natriumsitraatti

Natriumsyklamaatti

Sakkariininatium

Mannitoli

Natriumvetykarbonaatti

Vedetön natriumkarbonaatti

Vedetön laktoosi

Magnesiumstearaatti

Sitruuna-aromi ”AU” (koodi 132), joka sisältää luontaista sitruunaöljyä, luontaista/luontaisen kaltaista sitruunaöljyä, mannitolia (E421), maltodekstriiniä, glukonolaktonia (E575), sorbitolia (E420) ja vedetöntä kolloidista piidioksidia (E551).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Asetyylidyoksyidi voi vaurioittaa kumia ja metalleja (mm. rautaa, nikkeliä ja kuparia). Kun valmistetta annetaan nenä-maha- tai nenä-suolileikkauksella, on suositeltavaa käyttää lasista ja/tai muovista antojärjestelmää.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Porettabletit on yksittäispakattu ilmatiiviiseen alumiinipaperifolioon ja ne on edelleen pakattu pahvikoteloon tai porettabletit ovat sellaisenaan pakattu muoviputkiloon (polypropeeni), jossa on kuivausainetta (silikageeliä tai molekyylihuuhtoa) sisältävä polyeteenitulppa.

Pakkauskoot:

Rasia, jossa 10 tai 20 tablettia.

Polypropeeniputkilo, jossa 10, 20 tai 25 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkujat 1  
02100 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32265

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.01.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.08.2017