

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 natriumia, joka vastaa 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 jakouurre toisella puolella (läpimitta 20 mm).

Jakouurre 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 asetyylikysteiniin hoidon 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 laboratoriotestien kanssa

Asetyylikysteiniin voi vaikuttaa salisylaatin kolorimetrisen määritykseen ja virtsan ketoainemääritykseen.

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 70 mg laktoosia per tabletti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 40 mg sorbitolia per tabletti, joka vastaa enintään 0,57 mg/kg/päivä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 138,8 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 6,94 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. 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 -porettablettien 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. Bisolaciar 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 tietoa 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. Bisolaciar 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 Bisolaciar 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			Yleisyys tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	
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 ammattilaisia 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

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 mukolyytti, joka vähentää limakalvoeritteiden viskositeettia. Mukolyyttinen vaikutus johtuu depolymerisaatiosta, kun liman makromolekyylien väliset disulfididokset 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 maksipitoisuus 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. Reversiibejä disulfididoksia muodostuu myös sellaisten aminohappojen ja proteiinien kanssa, joissa on vapaita sulfydryyliryhmiä.

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-asetyylikysteiniin 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.

Asetyylikysteiniin 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-kysteiniin pitoisuus on suurempi istukassa ja sikiössä kuin emon plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön sitruunahappo

Askorbiinihappo

Natriumsitraatti

Natriumsyklamaatti

Sakkariinatrium

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

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Laminoitu alumiinipaperifoliopakkaus

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Polypropyleeniputkilo, jossa on kuivausainetta sisältävä polyeteenitulppa

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

Pakkaus koot:

Rasia, jossa 10 tai 20 tablettia.

Polypropeeniputkilo, jossa 10, 20 tai 25 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Opella Healthcare France SAS
157 avenue Charles de Gaulle
92000 Neuilly-sur-Seine
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32265

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.01.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisolaclar 600 mg brustablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En brustablett innehåller 600 mg acetylcystein.

Hjälpämnen med känd effekt:

En brustablett innehåller 6,03 mmol natrium motsvarande 138,8 mg natrium.

En brustablett innehåller 70 mg laktos.

En brustablett innehåller högst 40 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett.

Rund, vit, slät tablett med brytskåra på ena sidan (diameter 20 mm).

Brytskåran finns endast till för att underlätta upplösningen och inte till för att dela tablett i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Acetylcystein är avsett för behandling av luftvägsinfektioner hos vuxna, när viskositeten hos bronksekret behöver minskas för att underlätta upphostning, särskilt vid akut bronkit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En 600 mg brustablett dagligen.

Pediatrisk population

Användning av Bisolaclar 600 mg brustablett är kontraindicerad hos barn under 2 år (se avsnitt 4.3) och läkemedlet är inte lämpligt för användning hos barn eller ungdomar.

Administreringsätt

Brustabletten löses upp i ett halvt glas vatten. När tablett är upplöst kan lösningen drickas omedelbart.

Acetylcystein används för symptomatisk behandling, och det ska inte användas längre än 8–10 dagar utan läkarkonsultation.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
Barn under 2 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedlet ska användas med försiktighet till patienter med astma eller patienter som tidigare haft bronkospasm. Om patienten utvecklar bronkospasm ska användningen av Bisolaclar 600 mg brustabletter avslutas omedelbart.

Försiktighet ska iaktas om patienten tidigare har haft peptiskt sår, särskilt om patienten använder andra läkemedel som är kända för att irritera slemhinnan i mag-tarmkanalen.

I mycket sällsynta fall har ett tidsmässigt samband rapporterats mellan allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, och användning av acetylcystein. De flesta fall förklaras med patientens underliggande sjukdom och/eller samtidig läkemedelsbehandling. Om nya hud- eller slemhinneförändringar uppträder ska patienten omedelbart kontakta läkare och behandlingen med acetylcystein ska avslutas som försiktighetsåtgärd.

Läkemedlet ska användas med försiktighet om patientens hostreflex är nedsatt (t.ex. äldre eller svaga patienter), eftersom mängden bronksekret kan öka när slemmet blir mer flytande främst i början av behandlingen med acetylcystein. Om patienten inte kan hosta upp slem tillräckligt effektivt ska lägesdränage och sugning av lufrör användas.

Mukolytika kan täppa till luftvägarna hos barn under 2 år, vilket beror på luftvägarnas fysiologiska egenskaper i denna åldersgrupp. Förmågan att hosta kan vara nedsatt. Därför får mukolytika inte ges till barn under 2 år.

Interaktioner med laboratorieprov

Acetylcystein kan påverka den kolorimetriska bestämningen av salicylat och bestämningen av ketonkroppar i urinen.

Mild svavellukt är inte ett tecken på en avvikelse i läkemedlet utan en egenskap hos den aktiva substansen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 70 mg laktos per tablet. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller högst 40 mg sorbitol per tablet motsvarande 0,57 mg/kg/dag.

Detta läkemedel innehåller 138,8 mg natrium per tablet motsvarande 6,94 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta ska beaktas av patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel

Upplösning av Bisolaclar 600 mg brustabletter med andra läkemedel rekommenderas inte.

Inaktivering av antibiotika (tetracyklin, aminoglykosider, penicillin) orsakad av acetylcystein har tillsvidare enbart rapporterats i *in vitro*-prov där de ifrågasvarande substanserna blandades direkt med varandra. Om orala antibiotika emellertid behövs, bör de tas två timmar före eller två timmar efter intag av Bisolaclar 600 mg brustabletter.

Acetylcystein kan förstärka den vasodilaterande effekten av glyceryltrinitrat. Om samtidig behandling är nödvändig ska försiktighet iaktas och patientens blodtryck övervakas på grund av risk för hypotension som kan bli allvarlig.

Acetylcystein kan ha en kelerande effekt och därför kan det minska biotillgängligheten av vissa metallsalter (t.ex. guld-, järn- och kaliumsalter). Bisolaclar 600 mg brystabletter och sådana salter ska inte användas samtidigt, utan vid olika tidpunkter på dygnet.

Medicinskt kol kan försvaga effekten av acetylcystein genom att minska dess absorption.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av acetylcystein hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Acetylcystein passerar placentan. Tillgängliga data tyder inte på risk för barnet. Användning av Bisolaclar 600 mg brystabletter under graviditet bör undvikas för säkerhets skull.

Amning

Det är okänt om acetylcystein eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Bisolaclar 600 mg efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Enligt prekliniska data har användning av acetylcystein ingen effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Acetylcystein har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande tabell visar biverkningar som observerats efter peroral användning av acetylcystein enligt organsystem.

Organsystem	Biverkningar			
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner*		Anafylaktisk chock, anafylaktiska/anafylaxliknande reaktioner	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Hörsel och balansorgan	Tinnitus			
Blodkärl			Blödning	
Magtarmkanalen	Stomatit, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré	Dyspepsi		
Hud och subkutan vävnad				Svullnad i ansiktet
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Feber			
Undersökningar	Sänkt blodtryck			

*Överkänslighetsreaktioner är bl.a. bronkospasmer, andnöd, klåda, urtikaria, hudutslag, angioödem och takykardi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Minskad trombocyttaggregation under användning av acetylcystein har bekräftats i flera studier. Den kliniska betydelsen är tillsvidare okänd.

Om patienten har eller har haft ett peptiskt sår kan acetylcystein ha en skadlig effekt på magsäckens slemhinna.

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

Inga toxiska överdoseringar med perorala beredningar av acetylcystein har observerats.

När friska frivilliga försökspersoner gavs 11,6 g acetylcystein dagligen under tre månader, observerades inga allvarliga biverkningar. Högst 500 mg/kg perorala acetylcysteindoser har varit tolererade utan att orsaka tecken på förgiftning.

Symtom

Överdoserad kan orsaka effekter på mag-tarmkanalen, såsom illamående, kräkningar och diarré.

Behandling

Symtomatisk behandling vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medelmot hosta och förkylning, expektorantia, exkl. kombinationer med hostdämpande medel, mukolytika, ATC-kod: R05CB01

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Acetylcystein är ett mukolytikum som minskar viskositeten hos slemhinnesekret. Den mukolytiska effekten beror på depolymerisation, när disulfidbindningarna mellan makromolekylerna bryts. Samtidigt aktiveras flimmerhårepitelet. Således förbättras bronksekretets flytbarhet och passage, vilket underlättar upphostning och förbättrar den mukociliära reningen.

Acetylcystein är också ett förstadium till glutation, eftersom det är ett derivat av naturligt aminosyracystein. Cystein verkar som substrat för syntes av glutation i kroppen. Acetylcystein kan normalisera glutationbristen och konjugera med flera toxiska föreningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Oralt administrerat acetylcystein absorberas snabbt och nästan fullständigt och distribueras i hela kroppen. De högsta koncentrationerna uppnås i lever-, njur- och lungvävnaden. Hos människa uppnås maximal plasmakoncentration efter 1–2 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen på 4,6 µmol/l uppnåddes efter 60 minuter med oral acetylcysteindos på 600 mg, och plasmakoncentrationen minskade snabbt till 2,5 µmol/l vid 90 minuter. På grund av den höga förstapassageeffekten är biotillgängligheten av oralt administrerat acetylcystein mycket låg.

Den angivna distributionsvolymen för totalt acetylcystein är 0,33–0,47 l/kg. Den individuella variationen var ringa.

Cirka 50 % av acetylcystein binds till proteiner.

Metabolism

Acetylcystein deacetyleras främst i levern till den farmakologiskt aktiva substansen cystein samt till diacetylcystin, cystin och andra blandningar av disulfider av denna förening. Cystein deltar främst i aminosyrametabolismen. Reversibla disulfidbindningar bildas också med sådana aminosyror och proteiner som innehåller fria sulfhydrylgrupper.

Halveringstiden för acetylcystein i plasma är cirka 2 timmar, och den påverkas främst av en snabb metabolism i levern. Nedsatt leverfunktion förlänger halveringstiden i plasma med högst 8 timmar.

Eliminering

När N-acetylcystein har administrerats oralt eller intravenöst vid doser om 600 mg kan N-acetylcystein praktiskt taget inte observeras i plasma vid 10–12 timmar. Totalclearance av oralt administrerat N-acetylcystein var 0,286 l/kg/h hos friska vuxna. Höga doser omvandlas främst till icke-organiskt sulfat och utsöndras via njurarna, där utsöndringen följer en trefasig kinetik (alfa-, beta- och terminal gammafas). Som plasmaclearance fastställdes 0,11 l/h/kg (total) samt 0,84 l/h/kg (minskad). Halveringstiden för elimination av intravenöst administrerat läkemedel är 30–40 min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

e) Endostoxicitet

Endostoxiciteten har varit mycket låg i djurstudier.

f) Flerdostoxicitet

I studier som varade i högst ett år på olika djurslag (råtta, hund) observerades inga patologiska förändringar.

g) Gentoxicitet och karcinogenicitet

Acetylcystein orsakar sannolikt inga mutagena effekter. Resultatet av ett *in vitro*-test var negativt. Karcinogeniciteten av acetylcystein har inte studerats.

h) Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I utvecklingstoxicitetsstudier på kanin och råtta observerades inga missbildningar. Resultaten av studier om fertilitet och peri- och postnatal toxicitet var negativa. Hos råtta passerar acetylcystein placentan och kan observeras i fostervattnet. Åtta timmar efter oralt intag av läkemedlet är koncentrationen av metaboliten L-cystein högre i placentan och fostret än i moderdjurets plasma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra

Ascorbinsyra

Natriumcitrat

Natriumcyklammat

Sackarinnatrium

Mannitol

Natriumvätekarbonat

Vattenfri natriumkarbonat

Vattenfri laktos

Magnesiumstearat

Citronarom ”AU” (kod 132) som innehåller naturlig citronolja, naturlig/naturliknande citronolja, mannitol (E421), maltodextrin, glukonolakton (E575), sorbitol (E420) och vattenfri kolloid kiseldioxid (E551).

6.2 Inkompatibiliteter

Acetylcystein kan skada gummi och metall (bl.a. järn, nickel och koppar). När läkemedlet ges via en näs-magsond eller näs-tarmsond rekommenderas användning av ett administrationssystem av glas och/eller av plast.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Laminerad aluminiumfolieförpackning

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Polypropylenrör med polyetenpropp som innehåller torkmedel

Förvaras under 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brustabletterna är enskilt förpackade i en lufttät aluminiumfolie och dessa är vidare förpackade i en pappkartong eller så är brustabletterna förpackade som sådana i ett plaströr (polypropen) med en polyetenpropp som innehåller torkmedel (molekylfilter).

Förpackningsstorlekar:

En kartong med 10 eller 20 tabletter.

Ett polypropenrör med 10, 20 eller 25 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Opella Healthcare France SAS

157 avenue Charles de Gaulle

92200 Neuilly-sur-Seine

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32265

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.01.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.07.2023