

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisolvon® 8 mg, liukeneva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bromiheksiinihydrokloridi 8 mg

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liukeneva tabletti

Nelikulmainen, tyynymäinen, kulmista pyöristetty, hieman kupera, beigenkeltainen tabletti, jossa oransseja täpliä. Koko 9 x 9 mm, paksuus 5,3 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kaikki hengitystiesairaudet, joissa esiintyy sitkeän liman kertymistä keuhkoputkiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: 1 tabletti 3 kertaa päivässä.

Tabletti laitetaan juomalasiin ja sen päälle kaadetaan kylmää tai kuumaa vettä. Tabletti liukenee hetkessä. Sekoitetaan esim. lusikalla ja niellään neste välittömästi.

Hoidon aloitusvaiheessa voi olla aiheellista nostaa aikuisten vuorokausiannos 48 mg:aan (= 2 tabl. x 3).

Potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet eivät lieydy nopeasti hoidettaessa akuutteja hengitystieoireita.

4.3 Vasta-aiheet

Todettu yliherkkyys bromiheksiinille tai muulle valmisteeseen sisällyttämälle aineelle.

Harvinaiset perinnölliset sairaudet, joiden takia potilas ei siedä valmisteeseen apuaineita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bisolvon valmisteita käytettäessä tulee ottaa huomioon, että bromiheksiinin jatkuva käyttö voi ylläpitää runsasta liman muodostusta ja sen poistumista keuhkoputkista. Tästä syystä valmisteita suositellaan käytettäväksi pitkäaikaisesti vain lääkärin määräyksestä.

Suosittelun enimmäisannos vuorokaudessa sisältää 15,8 mg sakkaroosia (kaksinkertainen aikuisten aloitusannos 31,6 mg).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pitäisi käyttää valmistetta.

Bromiheksiiniä tulee käyttää varoen, jos potilaalta on diagnosoitu maha- tai pohjukaissuolihaava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkittäviä haitallisia interaktioita muiden lääkkeiden kanssa ei ole raportoitu.

4.6 Raskaus ja imetys

Bromiheksiini läpäisee istukan. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Toistaiseksi kliininen kokemus ei ole osoittanut valmisteella olevan sikiölle haitallisia vaikutuksia raskauden aikana. Kuitenkin varovaisuussyistä Bisolvon valmisteiden, kuten minkä tahansa lääkkeen käyttöä tulisi välttää raskauden aikana. Bisolvonin käyttöä ei suositella erityisesti kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana.

Bromiheksiini erittyy äidinmaitoon. Vaikkakaan imeväisten pikkulasten ei odoteta saavan epäsuotuisia vaikutuksia Bisolvonista, valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Harvinainen	yliherkkyys
Tuntematon*	anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Tuntematon*	bronkospasmi
-------------	--------------

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ylävatsakipu
-------------------	---

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen	ihottuma
Tuntematon*	angioedeema, urtikaria, kutina

* esiintymistiheys ”Tuntematon”, haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä kokeissa, joihin osallistui 3992 potilasta

4.9 Yliannostus

Erityisiä yliannostusoireita ei ole raportoitu. Yliannostusten ja lääkitysvirheiden yhteydessä tehtyjen havaintojen perusteella yliannostuksen oireet ovat samanlaisia kuin suositeltujen annosten aiheuttamat haittavaikutukset. Oireenmukainen hoito saattaa olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: ekspektorantit, mukolyytit, ATC-koodi R05CB02

Prekliinisissä tutkimuksissa bromiheksiinin on osoitettu lisäävän keuhkoputkien seroosisen erityksen osuutta. Bromiheksiini lisää liman poistumista hengitysteistä alentamalla liman viskositeettia ja aktivoimalla värekarvatoimintaa (mukosiliaarinen puhdistuma). Kliinisissä tutkimuksissa bromiheksiinillä on todettu olevan hengitysteissä bronkiaalieritettä liuottavia ja sen liikkuvuutta edistäviä vaikutuksia, jotka edesauttavat liman irtoamista ja helpottavat yskimistä. Vaikka vaikutus usein havaitaan jo ensimmäisenä hoitopäivänä, hyvä terapeuttinen vaikutus saadaan aikaan 3 - 5 päivän kuluessa.

Bromiheksiinin käytön seurauksena antibioottien pitoisuus (amoksisilliini, erytromysiini ja oksitetrasykliini) lisääntyy ysköksessä ja bronkopulmonaalisessa eritteessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Bromiheksiini imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Liuoksena annetun bromiheksiinin imeytymisen puoliintumisaika on 0,4 h. Bromiheksiinitablettien oraalisen annon jälkeen maksimipitoisuus plasmassa (t_{max}) saavutetaan noin 1 tunnin kuluttua. Bromiheksiinin ensikierron metaboloitumisaste on 75 - 80 %, joten absoluuttinen biologinen hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on 20 - 25 %. Bromiheksiinin biologinen hyötyosuus on suurempi, jos se otetaan aterian jälkeen. Oraalisen annon jälkeen bromiheksiinin pitoisuus plasmassa nousee lineaarisesti annosvälillä 8 - 32 mg. Plasmasta on löydetty ainakin 10 erilaista bromiheksiinin metaboliittia - mm. farmakologisesti aktiivinen ambroksoli. Bromiheksiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (95 - 99 %) ja sen jakautumistilavuus on suuri, 7 l/kg (arvot laskettu iv-annon jälkeen). Bromiheksiiniä kertyy keuhkoihin suurempia pitoisuuksia kuin plasmaan. Eliminaation hallitseva puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 1 h, loppuvaiheen $t_{1/2}$ on 13 - 40 h. Oraalisesti annetun 8 mg:n annoksen jälkeen pitoisuus plasmassa laskee 8 tunnissa pitoisuuteen 1,5 ng/ml ja 12 tunnissa pitoisuuteen 0,2 ng/ml. Bromiheksiini erittyy pääasiassa metaboloituneena munuaisten kautta. Vain alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Oraalisen annon jälkeen 70 % annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin ja 88 % 5 päivän kuluessa; 4 % annoksesta erittyy ulosteisiin. Bromiheksiini ei kumuloidu elimistöön, koska sen pitkä loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika ei ole hallitseva. Tasapainotila saavutetaan viimeistään 3 päivän hoidon jälkeen. Muuttumattoman bromiheksiinin erittyminen todennäköisesti hidastuu potilailla, joilla on vakava maksasairaus. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa metaboliittien kumuloidumista ei voida poissulkea. Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty ko. potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bromiheksiinihydrokloridin akuutti toksisuus on alhainen. Akuuteissa toksisuustutkimuksissa LD₅₀-arvot oraalisen ja i.p.-annon jälkeen olivat rotilla, kaneilla ja koirilla yli 1 g/kg. Rotilla ja koirilla tehdyissä, jopa 2 vuotta kestäneissä tutkimuksissa oraalinen NOAEL-annos (No Observed Adverse Effect Level) oli 100 mg/kg/vrk. Suuremmilla annoksilla eläimillä havaittiin maksamuutoksia ja kouristuksia. Bromiheksiini ei ollut embryotoksinen eikä teratogeeninen annoksilla ≤ 300 mg/kg/vrk (rotta) ja ≤ 200 mg/kg/vrk (kani) per os. Ames- ja mikronukleustesteissä bromiheksiinillä ei havaittu olevan mutageenisia ominaisuuksia. Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa bromiheksiinillä ei havaittu olevan tuumorigeenisiä ominaisuuksia. Eläinkokeissa bromiheksiinin on todettu penetroituvan aivo-selkäydinnesteeseen ja istukan läpi, ja todennäköisesti se erittyy myös äidinmaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, viinihappo, asesulfaami-K, beetakaroteeniliuos 1% (sisältää beetakaroteenia, dekstriiniä, akaasiakumia, sakkaroosia, kasviöljyä, α -tokoferolia ja natriumaskorbaattia), sitruuna-aromi (sisältää mm. sitruunaöljyä, maltodekstriiniä ja sakkaroosia), piparminttuaromi (sisältää piparminttuöljyä ja maltodekstriiniä), makrogoli 6000, fumaarihappo, talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

-

6.3 Kestoaika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

16 tabletin polyamidi/alumiini/PVC läpipainopakkaus pahvikotelossa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13290

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.1999 / 15.09.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2009