

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mucoratio 200 mg poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen poretabletti sisältää 200 mg asetyylikysteiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium: 190 mg/poretabletti

Aspartaami: 20 mg/poretabletti

Sakkaroosi: 17,5 mg/poretabletti

Glukoosi (maltodekstriinin ainesosa): noin 14,5 mg/poretabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Valkoinen tai hieman kellertävä, pyöreä ja kaksitasoinen, sitruunalta tuoksuva poretabletti, jonka toisella puolella on jakourre.

Poretabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mucoratio on tarkoitettu irrottamaan sitkeää limaa akuuteissa vilustumissairauksiin liittyvissä keuhkoputki- ja keuhkosairauksissa, joihin liittyy limaneritystä ja heikentynyttä liman kulkeutumista pois hengitysteistä. Valmiste on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

6–13-vuotiaille lapsille ja nuorille 1 poretabletti kahdesti päivässä (400 mg asetyylikysteiniä päivässä).

Aikuisille ja vähintään 14-vuotiaille nuorille 1 poretabletti 2–3 kertaa päivässä (400–600 mg asetyylikysteiniä päivässä).

Antotapa

Suun kautta.

Poretabletit liuotetaan lasilliseen vettä, jonka jälkeen juodaan koko lasillinen, mieluiten aterian jälkeen.

Mucoratio -poretabletteja ei pidä käyttää yhtäjaksoisesti yli 4–5 vuorokauden ajan ilman lääkärin määräystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Korkean vaikuttavan aineen pitoisuutensa vuoksi Mucoratio -poretabletteja ei saa käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ajallisesti asetyylikysteiinin käytön yhteydessä on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Näin ollen potilaan on heti keskeytettävä asetyylikysteiinin käyttö ja hakeuduttava lääkärin hoitoon, jos hänellä ilmenee uusia iho- tai limakalvomutoksia. Ks. lisäksi kohta 4.8.

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa astmapotilaita. Jos potilaalle kehittyy bronkospasmi, on asetyylikysteiinihoito heti lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla aiemmin on ollut maha- tai pohjukaissuolihaava, etenkin jos potilas samanaikaisesti käyttää muita maha-suolikanavan limakalvoja ärsyttäviä lääkkeitä.

Varovaisuutta on myös noudatettava potilailla, joilla on histamiini-intoleranssi. Pitkäaikaista hoitoa on vältettävä, sillä Mucoratio vaikuttaa histamiinimetaboliaan ja voi johtaa intoleranssioireisiin (kuten päänsärkyyn, vuotavaan nuhaan ja kutinaan).

Asetyylikysteiinin käyttö voi etenkin hoidon alussa, liman irtoamisen myötä, johtaa keuhkoputkieritteiden määrän lisääntymiseen. Jos potilas ei kykene yskimään tätä limaa pois riittävän hyvin, on ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin (esim. asentotyhjennys ja keuhkoputkien aspiraatio).

Pediatriset potilaat

Mukolyytit saattavat tukkia alle 2-vuotiaiden lasten hengitystiet tämän ikäisten lasten hengitysteiden fysiologisten ominaisuuksien vuoksi. Näiden lasten kyky poistaa limaa yskimällä saattaa olla rajallinen. Tämän takia mukolyyttejä ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 190 mg natriumia per poretabletti, joka vastaa 9,76 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä on huomioitava erityisesti potilailla, joita on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

Aspartaami

Tämä lääkevalmiste sisältää myös aspartaamia, joka on fenyyylialaniinin lähde ja voi olla haitallinen potilaille, jotka sairastavat fenyyliketonuriaa.

Sakkaroosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Glukoosi (maltodekstriinin ainesosa)

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Mucoration käyttö samanaikaisesti yskänärsytystä lievittävien lääkkeiden kanssa voi yskänrefleksin vaimenemisen myötä johtaa vaaralliseen liman kertymiseen. Tämänkaltaiseen yhdistelmähoitoon ryhtymistä on siksi harkittava erityisen huolellisesti.

Lääkehiilen käyttö saattaa heikentää asetyylikysteiniin tehoa.

Tähän päivään mennessä asetyylikysteiniin aiheuttamaa antibioottien (tetrasykliinit, aminoglykosidit, penisilliinit) inaktivoitumista on ilmennyt ainoastaan *in vitro* -tutkimuksissa, joissa kyseiset lääkeaineet on sekoitettu suoraan toisiinsa. Turvallisuussyistä suun kautta otettavien antibioottien ja asetyylikysteiniinivalmisteiden oton välissä on kuitenkin pidettävä vähintään kahden tunnin tauko. Tämä varoitus ei koske kefiksiimiä eikä lorakarbefiä.

Asetyylikysteini/glyseryyliitrinitraatti

Mucoration samanaikainen otto voi mahdollisesti lisätä glyseryyliitrinitraatin (nitroglyseriinin) verisuonia laajentavaa ja verihituleiden toimintaa estävää vaikutusta.

Jos samanaikainen hoito asetyylikysteiniinillä ja nitroglyseriinillä katsotaan tarpeelliseksi, on potilaan tilannetta seurattava mahdollisen hypotension varalta. Hypotensio voi olla vakava, ja sen oireena voi ilmetä päänsärkyä.

Asetyylikysteiniin ja karbamatsepiiniin samanaikainen käyttö saattaa pienentää karbamatsepiinipitoisuutta alle terapeutin rajan.

Laboratorioarvojen määrittämiin liittyvät muutokset

Asetyylikysteini saattaa vaikuttaa salisylaattien kolorimetrisiin analyyseihin.

Asetyylikysteini voi vaikuttaa virtsanäytteistä suoritettujen ketoaineiden määrittämiin tuloksiin.

Asetyylikysteiniinilääkkeen luottamista muihin lääkevalmisteisiin ei suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on olemassa vain vähän tietoa asetyylikysteiniin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria negatiivisia vaikutuksia tiineyteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytystapahtumaan tai jälkeläisten syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. myös kohta 5.3). Raskauden aikana tätä lääkettä tulee käyttää ainoastaan huolellisen hyöty-/riskiarvioinnin jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö asetyylikysteiniin tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Tätä lääkevalmistetta tulisi käyttää imetyksen aikana ainoastaan huolellisen hyöty-/riskiarvioinnin jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja asetyylikysteiniin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeet eivät viittaa haitallisiin vaikutuksiin suositelluilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Minkäänlaisia viitteitä asetyylikysteiniin haitallisista vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole todettu.

4.8 Haittavaikutukset

Suun kautta annosteltavan asetyylikysteiniin yleisimmät haittavaikutukset ovat erilaiset ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt. Yliherkkyysoireita, kuten anafylaktista sokkia,

anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, bronkospasmia, angioedeemaa, ihottumaa ja kutinaa on ilmoitettu harvemmin.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen	< 1/10 000
Yleisyys tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus			
	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet		Anafylaktinen sokki, anafylaktiset/ anafylaktoidiset reaktiot	
Hermosto	Päänsärky			
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			
Sydän	Takykardia			
Verisuonisto			Verenvuodot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmit, hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, ripuli, stomatiitti, vatsakivut, pahoinvointi	Dyspepsia		
Iho ja ihonalainen kudokset	Urtikaria, ihottumat, angioedeema, kutina, eksanteema			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume			Kasvojen turvotus
Tutkimukset	Hypotensio			

Hyvin harvoissa tapauksissa on ajallisesti asetyylikysteiniin käytön yhteydessä raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Suurimmassa osassa näistä tapauksista vähintään yksi toinen lääke saattoi olla limakalvo- ja ihoreaktioiden syynä.

Näin ollen lääkärin hoitoon on hakeuduttava heti ja asetyylikysteiniin käyttö on lopetettava, jos uusia iho- tai limakalvoreaktioita ilmenee. Asetyylikysteiniin käyttö on keskeytettävä heti.

Asetyylikysteiniin käytön aikana on useissa tutkimuksissa todettu verihiutaleiden heikentynyttä aggregaatiota. Tämän ilmiön kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

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

Toistaiseksi ei ole raportoitu tapauksia, joissa potilas olisi ottanut toksisen yliannoksen suun kautta otettavaa asetyylikysteiniinivalmistetta. Vapaaehtoiset koehenkilöt ovat saaneet 11,6 g asetyylikysteiniä vuorokaudessa 3 kuukauden ajan ilman todettuja vakavia haittavaikutuksia. Suun kautta on otettu jopa 500 mg:n asetyylikysteiniannokset painokiloa kohden ilman myrkytysoireita.

a) Myrkytysoireet

Yliannostus voi johtaa ruoansulatuselimistöön liittyviin oireisiin, kuten pahoinvointiin, oksenteluun ja ripuliin. Pikkulapsilla on olemassa hypersekreettion riski.

b) Yliannostuksen hoito

Tarvittaessa oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet; mukolyytit

ATC-koodi: R05CB01

Vaikutusmekanismi

Asetyylikysteini on kysteini-aminohapon johdos. Asetyylikysteiniinillä on sekä sekretolyttinen että sekretomotorinen vaikutus keuhkoputkien alueella. Asetyylikysteiniin on havaittu avaavan mukopolysakkaridien väliset disulfidilait ja omaavan DNA-säikeisiin kohdistuvan depolymerisoivan vaikutuksen (märkäeritteessä). Tämän vaikutuksen on arveltu vähentävän erittyvän liman viskositeettia. Vaihtoehdoisen vaikutusmekanismin arvellaan perustuvan asetyylikysteiniin reaktiivisen SH-ryhmän kykyyn sitoutua kemiallisiin radikaaleihin, mikä puolestaan neutraloi radikaalien toksisuutta.

Asetyylikysteini edesauttaa myös glutationisynteesin lisääntymistä, mikä on tärkeää haitallisten aineiden neutralointia ajatellen. Tämä vaikutus selittää asetyylikysteiniin tehon parasetamolimyryktysten antidoottina.

Kroonista bronkiittia ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla profylaktisesti käytetyllä asetyylikysteiniinillä on raportoitu suojaava, bakteerien aiheuttamien pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeusastetta vähentävä vaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu asetyylikysteini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Lääkeaine metaboloituu maksassa kysteiniiniksi, joka on vaikuttavan aineen farmakologisesti aktiivinen metaboliitti, sekä diasetyylikysteiniiniksi, kystiiniiniksi ja muiksi erilaisiksi disulfideiksi. Laajan ensikierron metaboliinsa vuoksi, suun kautta otetun asetyylikysteiniin hyötyosuus jää hyvin alhaiseksi (noin 10 %). Huippupitoisuudet ihmisen plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua, ja kysteiniinimetaboliitin huippupitoisuus on noin 2 mikromol/l. Asetyylikysteiniin sitoutumisen plasman proteiineihin on laskettu olevan noin 50 %.

Asetyylikysteini ja sen metaboliitit esiintyvät elimistössä kolmessa eri muodossa: osittain vapaina, osittain proteiineihin labiilien disulfidisiltojen avulla sitoutuneina, ja osittain aminohappojen osina. Neljä tuntia lääkkeen otosta noin 50 % lääkkeestä on sitoutuneena proteiineihin, ja proteiineihin sitoutumisen aste vähenee 20 %:iin 12 tunnissa. Erittyminen tapahtuu lähes yksinomaan munuaisten kautta, inaktiivisen metaboliitin (epäorgaaninen sulfaatti, diasetyylikystiini) muodossa. Asetyylikysteinin puoliintumisaika plasmassa on noin (1) tunti, ja puoliintumisaika riippuu pääosin aineen nopeasta biotransformaatiosta maksassa. Maksan vajaatoiminta voi siten pidentää puoliintumisaikaa jopa 8 tuntiin asti. Suun kautta otetun asetyylikysteinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 6,25 tuntia. Munuaispuhdistuma voi vastata noin 30 %:sta elimistön kokonaispuhdistumasta.

Laskimonsisäisesti annetulla asetyylikysteiniillä suoritetuissa farmakokineettisissä tutkimuksissa on todettu 0,47 l/kg:n (kokonais-) ja 0,59 l/kg:n (pienentynyt) jakautumistilavuudet. Plasmapuhdistumaksi laskettiin 0,11 l/h/kg (kokonais) ja 0,84 l/h/kg (pienentynyt). Laskimonsisäisen annon jälkeen eliminaation puoliintumisaika on 30–40 minuuttia, ja erittyminen noudattaa kolmivaiheista kinetiikkaa (alfa-, beeta- ja gammavaiheet).

Asetyylikysteinin farmakokinetiikkaa kuvaavat AUC- ja C_{max} -arvot ovat suhteessa annokseen annosvälillä 200–3200 mg/m².

N-asetyylikysteini läpäisee istukan ja on todettavissa napanuoraverestä. Tiedot asetyylikysteinin mahdollisesta eritymisestä ihmisen rintamaitoon puuttuvat.

Asetyylikysteinin käyttäytymistä veri-aivoesteen suhteen ei ihmisten osalta tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa akuutti toksisuus on ollut alhainen.

Patologisia muutoksia ei ole todettu rotilla ja koirilla suoritetuissa, pisimmillään vuoden kestäneissä toistuvan altistuksen tutkimuksissa.

Suoritettujen *in vivo*- ja *in vitro* -genotoksisuustutkimusten perusteella voidaan katsoa, että asetyylikysteini ei ole genotoksinen aine.

Asetyylikysteinin tuumorigeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole suoritettu tutkimuksia.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä, alkio-/sikiövaikutuksia tai teratogeenisia vaikutuksia asetyylikysteiniannoksilla, jotka eivät olleet emoilte toksisia. Urosrottien hoito ihmisten terapeuttisten annosten kannalta asianmukaisin asetyylikysteiniannosin ei vaikuttanut hedelmällisyyteen. Perinataali-/postnataalitoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ole todettu negatiivisia vaikutuksia.

N-asetyylikysteini läpäisee istukan rotilla, ja sitä on todettu myös sikiövedessä. L-kysteiniinimetaboliitin pitoisuus sikiön plasmassa ylittää emon plasmassa olevan pitoisuuden jopa 8 tunnin ajan suun kautta annostelun jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo,
natriumvetykarbonaatti,
aspartaami (E 951),
sitruuna-aromi [sisältää maltodekstriiniä, sakkaroosia, arabikumia (E 414), glyseryylitriasettaattia (E 1518),
alfa-tokoferolia (E 307)],

adipiinihappo,
povidoni K-25

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Tämä lääkevalmiste on käytettävä 12 kuukauden kuluessa sisäpakkauksen ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä muovipakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Poretabletit on pakattu polypropyleenistä valmistettuihin putkiloihin, joissa on valkoinen, kuivatusainetta (60 % molekyyli-suodatin; 40 % silikageeli) sisältävä, polyetyleenistä valmistettu suljin.

Mucoratio -valmistetta on saatavana 10 ja 20 poretablettia sisältävinä pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35032

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.3.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.10.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mucoratio 200 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje brustablett innehåller 200 mg acetylcystein.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium: 190 mg/brustablett

Aspartam: 20 mg/brustablett

Sackaros: 17,5 mg/brustablett

Glukos (ingrediens av maltodextrin): cirka 14,5 mg/brustablett

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett.

Vit eller lätt gulskiftande, rund, citrondoftande brustablett i två faser, försedd med brytskåra på den ena sidan.

Brustabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mucoratio är avsett för att lösgöra segt slem i samband med förkylningar som orsakat akuta besvär i luftrör och lungor, vilka är förknippade med en ökad slemutsöndring och en försämrad transport av slem bort ur luftvägarna. Läkemedlet är indicerat för behandling av vuxna och barn som fyllt minst 6 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrisk population

Barn och ungdomar i åldern 6–13 år: 1 brustablett två gånger dagligen (400 mg acetylcystein per dag).

Vuxna och ungdomar \geq 14 år: 1 brustablett 2–3 gånger dagligen (400–600 mg acetylcystein per dag).

Administreringsätt

Oral användning.

Brustabletten ska lösas upp i ett glas vatten och hela lösningen sedan drickas upp, helst efter en måltid.

Mucoratio ska inte användas i fler än 4 - 5 dagar i rad utan läkarordination.

4.3 Kontraindikationer

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

På grund av den höga halten av aktiv substans får Mucoratio brystabletter inte användas vid behandling av barn under 6 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Rent tidsmässigt sett har svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med bruk av acetylcystein. Därför ska patienten omedelbart avbryta behandlingen med acetylcystein och uppsöka läkare om hen observerar nya hud- eller slemhinneförändringar. Se dessutom avsnitt 4.8.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med astma. Om patienten uppvisar bronkospasm ska behandlingen med acetylcystein omedelbart avslutas och adekvat behandling sättas in.

Försiktighet ska iakttas vid administrering till patienter som tidigare haft sår i mage eller tolvfingertarm, särskilt om patienten samtidigt använder andra läkemedel som irriterar slemhinnorna i magtarmkanalen.

Försiktighet ska också följas vid behandling av patienter med histaminintolerans. Långvarigt bruk ska undvikas, eftersom Mucoratio inverkar på histaminmetabolismen och kan leda till symtom på intolerans (såsom huvudvärk, rinnsnuva och klåda).

Acetylcystein kan speciellt i början av behandlingen leda till en ökning av mängden sekret i luftrören p.g.a. sin slemlösnings effekt. Om patienten inte förmår hosta upp slemmet tillräckligt väl, ska behövliga åtgärder vidtas (t.ex. tömning med hjälp av lägesbehandling eller aspiration).

Pediatrik population

Mukolytika kan täppa till luftvägarna hos barn yngre än 2 år. Detta på grund av de fysiologiska egenskaperna hos luftvägarna hos barn i denna ålder. Förmågan att hosta bort slem kan vara begränsad. Mukolytika ska därför inte användas vid behandling av barn yngre än 2 år (se avsnitt 4.3).

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller 190 mg natrium per brystablett, motsvarande 9,76 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna). Detta bör observeras särskilt hos patienter som ordinerats saltfattig (natriumfattig) kost.

Aspartam

Detta läkemedel innehåller också aspartam, vilket är en fenylalaninkälla och kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU).

Sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Glukos (ingrediens av maltodextrin)

Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ett samtidigt bruk av Mucoratio och läkemedel som lindrar hostretning kan leda till en farlig ansamling av slem till följd av den hostdämpande effekten. En sådan kombinationsbehandling ska därför alltid övervägas mycket noggrant.

Medicinskt kol kan försvaga effekten hos acetylcystein.

Hittills har inaktivering av antibiotika (tetracykliner, aminoglykosider, penicilliner) observerats endast i samband med *in vitro*-studier där läkemedlen blandats direkt med varandra. Av säkerhetsskäl ska ändå peroral antibiotika och acetylcystein tas med minst två timmars mellanrum.

Denna varning gäller inte cefixim eller lorakarbef.

Acetylcystein/glyceryltrinitrat

Ett samtidigt intag av Mucoratio och glyceryltrinitrat (nitroglycerin) kan möjligen öka den blodkärlsvidgande och trombocyttaggregationshämmande effekten hos glyceryltrinitrat.

Om ett samtidigt bruk anses nödvändigt, ska patienten följas upp för eventuell hypotoni. Hypotonin kan vara allvarlig och orsaka huvudvärk.

En samtidig användning av acetylcystein och karbamazepin kan leda till subterapeutiska nivåer av karbamazepin.

Förändrade laboratorievärden

Acetylcystein kan inverka på kolorimetriska analyser av salicylater.

Acetylcystein kan också inverka på bestämningen av ketoner i urinen.

Upplösning av detta läkemedel i andra läkemedel rekommenderas inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från behandling av gravida kvinnor saknas eller är begränsad. I djurexperimentella data har inga direkta eller indirekta negativa effekter på dräktighet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller avkommans utveckling efter förlossningen konstaterats (se även avsnitt 5.3). Användning i samband med graviditet endast efter noggrann utvärdering av nytta och risker.

Amning

Det är okänt om acetylcystein eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas.

Detta läkemedel får användas i samband med amning endast efter noggrann utvärdering av nytta och risker.

Fertilitet

Inga data angående fertilitet hos människa finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter vid rekommenderade doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga tecken på negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har konstaterats med acetylcystein.

4.8 Biverkningar

De allra vanligaste biverkningarna i samband med oral administrering av acetylcystein är olika gastrointestinala symtom. Överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaktisk chock, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, bronkospasm, angioödem, hudutslag och klåda, har rapporterats mer sällan.

Biverkningarna är klassificerade enligt frekvens som följer:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$

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

Organsystem	Biverkningar			
	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner		Anafylaktisk chock, anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Öron och balansorgan	Tinnitus			
Hjärtat	Takykardi			
Blodkärl			Blödningar	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasmer, andnöd		
Magtarmkanalen	Kräkningar, diarré, stomatit, magsmärtor, illamående	Dyspepsi		
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, eksem, angioödem, klåda, exantem			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber			Svullnad i ansiktet
Undersökningar	Hypotoni			

I mycket sällsynta fall har svåra hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, rapporterats tidsmässigt i samband med bruk av acetylcystein.

I de flesta av dessa fall har åtminstone ett annat läkemedel kunnat vara orsaken till hud- och slemhinnereaktionerna.

På grund av dessa reaktioner ska patienter som upplever nya hud- eller slemhinnereaktioner i vilket fall som helst avbryta behandlingen med acetylcystein och omedelbart uppsöka vård. Användningen av acetylcystein ska avslutas genast.

I flera studier med acetylcystein har försämrad trombocyttaggregation konstaterats under behandlingen. Den kliniska betydelsen av detta fenomen är hittills inte känd.

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

4.9 Överdoser

Hittills har inga sådana fall där någon patient skulle ha tagit en toxisk, peroral överdos av acetylcystein rapporterats. Frivilliga försökspersoner har tagit 11,6 g acetylcystein per dygn i 3 månaders tid utan konstaterade allvarliga biverkningar. Perorala doser på upp till 500 mg acetylcystein/kg har tagits utan symtom på toxicitet.

- a) *Förgiftningssymtom*
En överdos kan orsaka symtom som rör magtarmkanalen, såsom illamående, kräkningar och diarré. Småbarn löper risk för hypersekretion.
- b) *Behandling vid överdosering*
Symtomatisk behandling enligt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot hosta och förkylning; mukolytika
ATC-kod: R05CB01

Verkningsmekanism

Acetylcystein är ett derivat av aminosyran cystein. Acetylcystein innehar en både sekretolytisk och sekretomotorisk effekt i luftrören. Acetylcystein har konstaterats öppna disulfidbryggorna mellan mukopolysackarider och dessutom inneha en depolymeriserande effekt på DNA (i inflammatoriskt sekret). Dessa effekter har antagits minska viskositeten hos det slem som utsöndras. En alternativ verkningsmekanism antas kunna bygga på den reaktiva SH-gruppens förmåga att binda sig till kemiska radikaler, vilket å sin sida neutraliserar radikalernas toxicitet.

Acetylcystein främjar också en ökad glutationsyntes, vilket är viktigt med tanke på neutraliseringen av skadliga ämnen. Denna effekt förklarar acetylcysteinets effekt som antidot vid paracetamolförgiftningar.

Då acetylcystein används i profylaktiskt syfte hos patienter med kronisk bronkit eller cystisk fibros, har ämnet rapporterats inneha en skyddande effekt som minskar antalet och svårighetsgraden av de förvärringsskov som orsakas av bakterier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Acetylcystein absorberas snabbt och så gott som fullständigt efter peroral tillförsel. Läkemedlet metaboliseras i levern till cystein, vilket är den farmakologiskt aktiva metaboliten av detta läkemedel, samt till diacetylcystin, cystin och olika disulfider. Den omfattande förstapassagemetabolismen gör att biotillgängligheten av peroralt administrerat acetylcystein förblir mycket låg (ca 10 %). Maximal koncentration i plasma hos människa uppnås inom 1–3 timmar, och toppkoncentrationen av cysteinmetaboliten är då ca 2 mikromol/l. Proteinbindningsgraden hos acetylcystein har beräknats uppgå till cirka 50 %.

Acetylcystein och dess metaboliter förekommer i tre olika former i kroppen: delvis fria, delvis bundna till proteiner via labila disulfidbryggor, och delvis som delar i aminosyror. Proteinbindningsgraden fyra timmar efter en dos är cirka 50 %, och den sjunker till 20 % efter 12 timmar. Elimineringen sker nästan uteslutande via njurarna i form av en inaktiv metabolit (ett oorganiskt sulfat, diacetylcystin). Halveringstiden för

acetylcystein i plasma är ungefär en (1) timme, och halveringstiden beror huvudsakligen på ämnets snabba metabolism i levern. En nedsatt leverfunktion kan förlänga halveringstiden ända upp till 8 timmar. Den terminala halveringstiden efter oral administrering är i medeltal 6,25 h. Njurclearance kan stå för cirka 30 % av den totala clearancen.

I farmakokinetiska studier med intravenöst acetylcystein har distributionsvolymer på 0,47 l/kg (totalt) och 0,59 l/kg (förminskad) konstaterats. Plasmaclearance beräknades vara 0,11 l/h/kg (totalt) och 0,84 l/h/kg (förminskad). Vid intravenös administrering är eliminationsfasens halveringstid cirka 30–40 minuter. Elimineringen följer en trefaskinematik (alfa-, beta- och gammafaser). Farmakokinetiken hos acetylcystein, uttryckt som AUC och C_{\max} , är proportionell till administrerad dos inom dosintervallet 200–3200 mg/m².

N-acetylcystein passerar placenta och kan konstateras i navelsträngsblod. Information om eventuell utsöndring i bröstmjölk saknas.

Man känner inte till hur acetylcystein förhåller sig till blod-hjärnbarriären hos människa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten har varit låg i djurstudier.

Inga patologiska förändringar har konstaterats hos råttor och hund i långtidsstudier med upprepad dosering som pågått i upp till ett års tid.

På basen av resultat från *in vivo*- och *in vitro*-gentoxicitetsstudier är acetylcystein inte gentoxiskt. Inga studier har utförts för att utreda den tumörframkallande potentialen hos acetylcystein.

Reproduktionsstudier hos råttor och kanin visade ingen försämring av fertiliteten hos hondjur, inga embryo-/fostertoxiska effekter och inga teratogena effekter vid acetylcysteindoser som inte var toxiska för moderdjuren. En behandling av råttor med acetylcysteindoser relevanta ur terapeutisk synpunkt, sågs ingen inverkan på fertiliteten. I studier gällande perinatal-/postnataltoxicitet har inga negativa effekter konstaterats.

N-acetylcystein passerar placenta hos råttor, och ämnet har också konstaterats i fostervatten. Halten av L-cysteinmetaboliten i fostrens plasma överskrider halten i den dräktiga råttans plasma i upp till 8 timmars tid efter peroral dosering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra,
natriumvätekarbonat,
aspartam (E 951),
citronarom [innehåller maltodextrin, sackaros, gummi arabicum (E 414), glyceryltriacetat (E 1518), alfa-tokoferol (E 307)],
adipinsyra,
povidon K-25.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Detta läkemedel ska användas inom 12 månader efter att innerförpackningen brutits.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut plastförpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brustabletterna är förpackade i tuber av polypropylen, med vita lock av polyetylen, som även innehåller torkmedel (60 % molekylfilter, 40 % kiselgel).

Mucoratio finns att få i förpackningar på 10 och 20 brustabletter.

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35032

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.3.2019

Datum för den senaste förnyelsen: 10.10.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.4.2024