

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mucoratio 600 mg poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen poretabletti sisältää 600 mg asetyylikysteiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Natrium: 150 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, molemmin puolin sileä poretabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mucoratio on tarkoitettu irrottamaan limaa ja helpottamaan sen poisyskimistä vilustumissairauksien aiheuttamien keuhkoputkitulehdusten yhteydessä aikuisilla ja yli 14-vuotiailla nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille ja vähintään 14-vuotiaille nuorille 1 poretabletti kerran päivässä (vastaa 600 mg asetyylikysteiniä päivässä).

Antotapa

Suun kautta.

Poretabletit liuotetaan lasilliseen vettä, jonka jälkeen juodaan koko lasillinen.

Ei suosituksia sen osalta, tuleeko lääke ottaa tyhjään mahaan vaiko ruokailun yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Korkean vaikuttavan aineen pitoisuutensa vuoksi Mucoratio -poretabletteja ei saa käyttää alle 14-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 sekä 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 keuhkoputkieritteen määrän lisääntymiseen. Jos potilas ei kykene yskimään tätä limaa pois riittävän hyvin, on ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin (esim. asentotyhjennys ja keuhkoputkien aspiraatio).

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 150 mg natriumia per poretabletti, joka vastaa 7,65 % 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 fenyylialaniinin lähde ja voi olla haitallinen potilaille, jotka sairastavat fenyyliketonuriaa.

Sakkaroosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltosaasin 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 asetyylikysteiinin tehoa.

Tähän päivään mennessä asetyylikysteiinin 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 asetyylikysteiinivalmisteiden oton välissä on kuitenkin pidettävä vähintään kahden tunnin tauko. Tämä varoitus ei koske kefiksiimiä eikä lorakarbefiä.

Glyseryyliitrinitraatti

Mucoration samanaikainen otto voi mahdollisesti lisätä glyseryyliitrinitraatin (nitroglyseriinin)

verihutaleiden toimintaa estävää sekä verisuonia laajentavaa 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.

Laboratorioarvojen määrittelyyn liittyvät muutokset

Asetyylikysteiniin saattaa vaikuttaa salisylaattien kolorimetrisiin analyyseihin.

Asetyylikysteiniin voi vaikuttaa virtsanäytteistä suoritettujen ketoaineiden määrittystuloksiin.

Asetyylikysteiniinilääkkeen liuottamista 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).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö asetyylikysteiniin ihmisen rintamaitoon.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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 kudus	Urtikaria, ihottumat, angioedeema, kutina, eksanteema			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume			Kasvojen turvotus
Tutkimukset	Hypotensio			

Hyvin harvoissa tapauksissa on ajallisesti asetyylikysteiinin 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 asetyylikysteiinin käyttö on lopetettava, jos uusia iho- tai limakalvoreaktioita ilmenee. Asetyylikysteiinin käyttö on keskeytettävä välittömästi.

Asetyylikysteiinin käytön aikana on useissa tutkimuksissa todettu verihiutaleiden heikentyntä 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 asetyylikysteiinivalmistetta. Vapaaehtoiset koehenkilöt ovat saaneet 11,6 g asetyylikysteiiniä vuorokaudessa 3 kuukauden ajan ilman todettuja vakavia haittavaikutuksia. Suun kautta on otettu jopa 500 mg:n asetyylikysteiiniannokset painokiloa kohden ilman myrkytysoireita.

a) Myrkytysoireet

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

b) Yliannostuksen hoito

Tarvittaessa oireenmukainen hoito.

Parasetamolimykytysten hoidossa on saatu kokemusta jopa 30 g:n suuruisista, laskimonsisäisesti annetuista asetyylikysteiniiniannoksista vuorokaudessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet; mukolyytit
ATC-koodi: R05CB01

Vaikutusmekanismi

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

Asetyylikysteiniini edesauttaa myös glutationisynteesin lisääntymistä, mikä on tärkeää haitallisten aineiden neutralointia ajatellen. Tämä vaikutus selittää asetyylikysteiniinin tehon parasetamolimykytysten 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 asetyylikysteiniini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Lääkeaine metaboloituu maksassa kysteiniiniksi, joka on vaikuttavan aineen farmakologisesti aktiivinen metaboliitti, sekä diasetyylikystiiniiniksi, kystiiniiniksi ja muiksi erilaisiksi disulfideiksi. Laajan ensikierron metaboliinsa vuoksi, suun kautta otetun asetyylikysteiniinin hyötyosuus jää hyvin alhaiseksi (noin 10 %). Huippupitoisuudet ihmisen plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua, ja kysteiniinimetaboliitin huippupitoisuus on noin 2 mikromol/l. Asetyylikysteiniinin sitoutumisen plasman proteiineihin on laskettu olevan noin 50 %.

Asetyylikysteiniini ja sen metaboliitit esiintyvät elimistössä kolmessa eri muodossa: osittain vapaina, osittain proteiineihin labiilien disulfidisiltojen avulla sitoutuneina, ja osittain aminohappojen osina. Erittyminen tapahtuu lähes yksinomaan munuaisten kautta, inaktiivisen metaboliitin (epäorgaaninen sulfaatti, diasetyylikystiiniini) muodossa. Asetyylikysteiniinin puoliintumisaika plasmassa on noin (1) tunti, ja puoliintumisaika riippuu pääosin aineen nopeasta biotransformaatiosta maksassa. Maksan vajaatoiminta voi siten pidentää puoliintumisaikaa jopa 8 tuntiin asti.

Laskimonsisäisesti annetulla asetyylikysteiniinillä 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 terminaalinen gammavaihe).

N-asetyylikysteiniini läpäisee istukan ja on todettavissa napanuoraverestä. Tiedot asetyylikysteiniinin mahdollisesta erittymisestä ihmisen rintamaitoon puuttuvat.

Asetyylikysteiniinin käyttäytymistä veri-aivoesteen suhteen ei ihmisten osalta tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

- a) *Akuutti toksisuus*
Eläinkokeissa akuutti toksisuus on ollut alhainen. Yliannostustapausten hoito, ks. kohta 4.9.
- b) *Krooninen toksisuus*
Patologisia muutoksia ei ole todettu useissa eri eläinlajeissa (rotat, koirat) suoritetuissa, pisimmillään vuoden kestäneissä tutkimuksissa.
- c) *Tuumorigeeninen ja mutageeninen potentiaali*
Mutageenisia vaikutuksia ei ole odotettavissa asetyylikysteiniin käytön yhteydessä. Yhden *in vitro* -kokeen tulos oli negatiivinen. Asetyylikysteiniin tuumorigeenisen potentiaalın selvittämiseksi ei ole suoritettu tutkimuksia.
- d) *Lisääntymistoksisuus*
Epämuodostumia ei ole havaittu kaneilla ja rotilla suoritetuissa sikiötoksisuustutkimuksissa. Hedelmällisyyttä ja 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), glyserolitriasetaattia (E 1518),
alfa-tokoferolia (E 307)],
adipiinihappo,
povidoni K-25

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Tämä lääkevalmiste on käytettävä 12 kuukauden kuluessa sisäpakkauksen ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Porettabletit on pakattu polypropyleenistä valmistettuihin putkiloihin, joissa on valkoinen, kuivatusainetta (60 % molekyyliisuodatin; 40 % silikageeli) sisältävä, polyetyleenistä valmistettu suljin.

Mucoratio -valmistetta on saatavana 10 ja 20 porettablettia 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

36930

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mucoratio 600 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje brustablett innehåller 600 mg acetylcystein.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natrium: 150 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. LÄKEMEDELFORM

Brustablett.

Vit eller lätt gulskiftande, rund, citrondoftande brustablett i två faser, slät på bägge sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mucoratio är avsett för att lösgöra slem och underlätta upphostandet av detta i samband med luftrörskatarr vid förkylningar hos vuxna och ungdomar över 14 år

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar ≥ 14 år: 1 brustablett en gång dagligen (motsvarar 600 mg acetylcystein per dag).

Administreringsätt

Oral användning.

Brustabletten ska lösas upp i ett glas vatten och hela lösningen sedan drickas upp.

Inga särskilda rekommendationer gällande intag på tom mage eller i samband med måltid.

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 brustabletter inte användas vid behandling av barn under 14 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 eller 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).

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller 150 mg natrium per Brustablett, motsvarande 7,65 % 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.

Glyceryltrinitrat

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

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

Förändrade laborativvärden

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).

Amning

Det är okänt om acetylcystein passerar över i bröstmjölk.

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

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

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,	Dyspepsi		

	magsmärter, illamående			
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

PB 55

00034 FIMEA

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.

Vid behandling av paracetamolförgiftningar har man fått erfarenhet av intravenösa acetylcysteindoser på upp till 30 g per dygn.

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 innehåller både sekretolytisk och sekretomotorisk effekt i luftvägarna. Acetylcystein har konstaterats öppna disulfidbryggorna mellan mukopolysackarider och dessutom innehåller en depolymeriserande effekt på DNA (i inflammatoriskt sekret). Dessa effekter har antagits minska viskositeten hos det slem som utsöndras. En alternativ verkningsmekanism antas kunna byggas 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 innehålla 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 tillförelse. Läkemedlet metaboliseras i levern till cystein, vilket är den farmakologiskt aktiva metaboliten av detta läkemedel, samt till diacetylcystein, cystein 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. Elimineringen sker nästan uteslutande via njurarna i form av en inaktiv metabolit (ett oorganiskt sulfat, diacetylcystein). 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.

I farmakokinetiska studier med intravenöst acetylcystein har distributionsvolymerna 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 trefas kinetik (alfa-, beta- och den terminala gammafasen).

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

a) *Akut toxicitet*

Toxiciteten har varit låg i djurstudier. För närmare information om behandling vid fall av överdosering, se avsnitt 4.9.

b) *Kronisk toxicitet*

Inga patologiska förändringar har konstaterats hos flera olika djurslag (råtta, hund) i studier som pågått

i upp till ett års tid.

c) *Tumörframkallande och mutagen potential*

Inga mutagena effekter förväntas vid bruk av acetylcystein. Resultaten i ett *in vitro*-test var negativa. Inga studier har utförts för att utreda den tumörframkallande potentialen hos acetylcystein.

d) *Reproduktionstoxicitet*

Inga missbildningar har konstaterats vid fostertoxicitetsstudier på råtta och kanin. I studier gällande fertilitet och 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 rättans 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), glyceroltriacetat (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.

Förvaras i originalförpackningen. 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

36930

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

6.9.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.8.2020