

## 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.

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 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 luotetaan lasilliseen vettä, jonka jälkeen juodaan koko lasillinen.

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

Mucoratio -poretabletteja ei pidä käyttää yhtäjaksoisesti yli 5 vuorokauden ajan.

#### 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 limakalvomuutoksia. 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 keuhkoputkieritteiden määrän lisääntymiseen. Jos potilas ei kykene yskimään tätä limaa pois riittävän hyvin, on ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin (esim. asentotyhjennys ja keuhkoputkien aspiraatio).

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.

Lääkevalmiste sisältää myös aspartaamia, joka on fenyyylalaniinin lähde ja voi olla haitallinen potilaille, jotka sairastavat fenyyliketonuriaa.

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltosaasin puutos, 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.

#### *Glyseeryylitrinitraatti*

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

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

#### *Laboratorioarvojen määrittäisiin liittyvät muutokset*

Asetyylikysteini saattaa vaikuttaa salisylaattien kolorimetrisiin analyyseihin.

Asetyylikysteini voi vaikuttaa virtsanäytteistä suoritettujen ketoaineiden määrittäytuloksiin.

Asetyylikysteiniä lääkkeen 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).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö asetyylikysteini 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:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100, < 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

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 kudosis	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 verihutaleiden 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](http://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 hypersekreetin riski.

#### b) Yliannostuksen hoito

Tarvittaessa oireenmukainen hoito.

Parasetamolimyrytysten hoidossa on saatu kokemusta jopa 30 g:n suuruisista, laskimonsisäisesti annetuista asetyylikysteiniinannoksista 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 sekretolyttinen että sekretomotorinen vaikutus keuhkoputkien alueella. Asetyylikysteiniiniin on havaittu avaavan mukopolysakkaridien väliset disulfidililat ja omaavan DNA-säikeisiin kohdistuvan depolymerisoivan vaikutuksen (märkäeritteessä). Tämän vaikutuksen on arveltu vähentävän erittyvän liman viskositeettia. Vaihtoehtoisen 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 parasetamolimyrkytysten antidootina.

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

### 5.2 Farmakokineetiikka

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 disulfidililtojen avulla sitoutuneina, ja osittain aminohappojen osina. Erittyminen tapahtuu lähes yksinomaan munuaisten kautta, inaktiivisen metaboliitin (epäorgaaninen sulfaatti, diasetyylikystiini) 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 annettulla 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 gammavaiheet).

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 potentiaalin 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

Vedetön sitruunahappo,  
natriumvetykarbonaatti,  
aspartaami (E 951),  
sitruuna-aromi [sisältää maltodekstriiniä, sakkaroosia, arabikumia (E 414), glyseryylitriasetaattia (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 30 °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 % molekyylisuodatin; 40 % silikageeli) sisältävä, polyetyleenistä valmistettu suljin.

Mucoratio -valmistetta on saatavana 10 ja 20 poretablettia sisältävinä pakkauksina. Kaikkia pakkauskojoja 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**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.3.2019