

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXTAL 900 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Asetilsistein 900 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat 519,2 mg

Sodyum Karbonat Anhidrus 120 mg

Sodyum Sitrat Dihidrat 0,8 mg

Laktoz Anhidrus DC (sığıır kaynaklı) 380 mg

Mannitol SD 389,65 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Beyaz renkte yuvarlak efervesan tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

EXTAL, yoğun kıvamlı balgamın atılması, azaltılması, ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken bronkopulmoner hastalıklarda endikedir.

Ayrıca yüksek doz parasetamol alımına bağılı olarak ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başka şekilde önerilmediğı durumlarda EXTAL 900 mg efervesan tablet için öngörülen dozaj aşağıdaki şekildedir:

### Mukolitik olarak kullanımı:

14 yaş üzeri adölesan ve erişkinlerde;

- Günde 1 kez 1 efervesan tablet uygulanır:  
6-14 yaş arası çocuklarda: Günde 400 mg  
2-5 yaş arası çocuklarda: Günde 200-300 mg asetilsistein

### Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı:

- Parasetamol zehirlenmesinde, yükleme dozu 140 mg/kg, idame dozu ise; 4 saatte bir 70 mg/kg (toplam 17 doz) olarak önerilir.

### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

Tedavi süresi aksi önerilmedikçe 4-5 günden daha uzun olmamalıdır.

Hasta bulantı nedeniyle ilacı alamıyorsa EXTAL, nazogastrik tüple verilebilir.

### **Uygulama şekli:**

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

Bir bardak suda eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

EXTAL yemeklerden sonra alınmalıdır.

Bol sıvı alımı EXTAL'in mukolitik etkisini destekler.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

14 yaş altındaki çocuklarda, asetilsistein içerikli ürünlerden bu yaş grubuna uygun formunun kullanılması önerilir.

Asetilsistein 2 yaşın altındaki çocuklarda doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Asetilsistein bebeklerde ve 1 yaşın altındaki çocuklarda yalnızca hayati endikasyonlarda ve sıkı bir medikal gözlem altında uygulanabilir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Asetilsisteinin geriyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkililiği araştırılmamıştır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Asetilsisteine veya EXTAL'in diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.
- Asetilsistein 2 yaşın altındaki çocuklarda sadece doktor kontrolünde verilmelidir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- Asetilsistein uygulamasından sonra bronşiyal sekresyonlarda belirgin bir artış olabilir. Bu durumda eğer öksürük refleksi veya öksürük yeterli değilse hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Astımlı veya bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Asetilsistein kullanımıyla bağlantılı olarak Stevens-Johnson sendromu ve Lyell's sendromu gibi şiddetli cilt reaksiyonlarının oluşumu nadiren bildirilmiştir. Eğer kütanöz ya da mukozal değişiklikler ortaya çıkarsa zaman kaybetmeden bunun asetilsistein ile ilgisi araştırılmalı ve gerektiğinde EXTAL kullanımı sonlandırılmalıdır.
- Seyrek olarak gastrointestinal sistemde irritasyona yol açabilir. (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle ülserli hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Kusmaya yol açabileceğinden ya da parasetamolün aşırı dozda alınmasına bağlı gelişen kusmayı şiddetlendirebileceğinden, gastrointestinal sistem kanama riski olanlarda (peptik ülser ya da özofagus varisi olan hastalarda) tedavi uygulanıp uygulamamaya, oluşturabileceği kanama riski ile parasetamole bağlı hepatotoksisite riski karşılaştırılarak karar verilmelidir.
- Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Child-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.
- EXTAL daha fazla nitrojenli maddenin sağlanması için kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsistein tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.
- Histamin intoleransı bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda EXTAL histamin metabolizmasını etkilediği ve intolerans

semptomlarına (baş ağrısı, burun akıntısının eşlik ettiği rinit, kaşıntı v.b) neden olabildiği için kullanımından kaçınılmalıdır.

Her efervesan tablet 8,45 mmol (194,3 mg) sodyum ihtiva ettiğinden bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Her bir efervesan 380 mg laktoz içermektedir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir efervesan 389,65 mg mannitol içermektedir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

- Antitüssifler:

Asetilsistein ve antitüssiflerin birlikte kullanılması halinde, öksürük refleksinin azaltılmasına bağlı olarak solunum yollarındaki sekresyonda belirgin artış olabilir. Bu yüzden, bu tip kombinasyon tedavisi kesin tanı üzerine yapılmalıdır.

- Antibiyotikler:

In vitro olarak asetilsisteinin bazı antibiyotiklerin (tetrasiklin, aminoglikozit, penisilin) etkinliğini azalttığı gösterilmiştir; in vivo etkileşime ilişkin bilgi bulunmamasına rağmen bir önlem olarak, sefiksim ve lorakarbef dışındaki antibiyotikler en az 2 saat aralıkla alınmalıdır. Amoksisilin, doksisiklin, eritromisin veya tiamfenikol ve sefuroksim ile herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

- Diğer ilaçlar:

Asetilsistein ile birlikte kullanıldığında nitrogliserinin vazodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisinde bir artış olabileceği bildirilmiştir.

- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik bir hastada asetilsisteinin karbamazepin kan düzeyini düşürerek tonik-klonik konvülsiyona neden olduğu bildirilmiştir.

- Aktif kömür asetilsisteinin emilimini etkileyebileceği için birlikte kullanımları önerilmez.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Özel bir önlem gerekmez.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Yine de asetilsisteinin insanlarda gebelik döneminde kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmadığından gebelik döneminde kullanımına yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir. Gerekli olmadıkça kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Asetilsistein' in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, laktasyon döneminde asetilsistein kullanımına yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Özel bir etkisi bulunmamaktadır.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

EXTAL 900 mg efervesan tabletin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Asetilsistein kullanımına bağlı yan etkiler görölme sıklığına göre aőaęıda belirtilmektedir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı; alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, ekzantem, raő, bronkospazm, anjiyoödem, taőikardi ve hipotansiyon).

Çok seyrek: Őoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

#### **Solunum bozuklukları, göğüs ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Dispne, bronkospazm (özellikle bronşiyal astımla birlikte hiperreaktif bronşiyal sistem hastalıkları olanlarda rastlanmaktadır).

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Stomatit, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve diyare

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok seyrek: Ateő

Ayrıca, çok seyrek olarak asetilsistein verilmesine bağlı, kısmen aőın hassasiyet sonucunda kanamalar meydana geldiği bildirilmiştir. Çeőtli araőtırmalar sonucunda asetilsistein varlığında trombosit agregasyonunun azaldığı görölmüőtür. Ancak bunun klinik bağıntısı henüz açıklanamamıőtır.

#### **Őüpheli advers reaksiyonların raporlanması:**

Ruhsatlandırma sonrası őüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taőımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir őüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); Tel:0800 314 00 08; Faks:0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Asetilsisteinin oral formlarında bugüne kadar toksik bir doz aşımı görülmemiştir. Gönüllü denekler 3 ay boyunca, günde 11.6 g asetilsistein ile tedavi edildiğinde ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Günde 500 mg/kg oral doz asetilsistein herhangi bir toksik etki olmaksızın tolere edilmektedir.

Zehirlenme semptomları:

Doz aşımı durumunda bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir.

Emzirilen bebeklerde hipersekresyon tehlikesi vardır.

Doz aşımında uygulanacak tedavi ve alınması gereken önlemler:

Gerektiğinde semptomatik tedavi uygulanır.

İnsanda parasetamol zehirlenmesinde uygulanan intravenöz asetilsistein tedavisi sayesinde günlük 30 grama kadar çıkan dozlarda asetilsistein hakkında maksimum doz bilgisi mevcuttur.

Oldukça yüksek asetilsistein konsantrasyonlarının i.v. olarak uygulanması, özellikle hızlı uygulandığında, kısmen anafilaktik reaksiyonlara yol açmıştır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Mukolitik

ATC kodu: R05CB01

Asetilsistein bir aminoasit olan sistein türevidir. Asetilsisteinin, bronşiyal sistemde sekretolitik ve sekretomotorik bir etkisi vardır; mukopolisakaritlerin arasındaki disülfid bağlarını kopararak (balgam içindeki) DNA lifleri üzerinde depolimerize edici bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar sayesinde balgamın yoğunluğu azaltılmaktadır. Asetilsisteinin alternatif bir mekanizması da reaktif SH grubunun kimyasal radikalleri bağlama ve bu sayede detoksifiye etmesi özelliğine dayanmaktadır.

Asetilsistein, mukolitik etkisinin dışında detoksifikasyon için önemli olan glutatyon sentezini artırmaktadır. Bu özelliği sayesinde parasetamol zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılmaktadır.

Önleyici tedavi olarak uygulandığında asetilsisteinin, kronik bronşitin veya kistik fibrozun bakteriyel alevlenmesinin sıklığı ve ağırlığını değiştirerek koruyucu etki gösterdiği gözlenmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler:**

### **Genel özellikler:**

#### Emilim

Asetilsistein oral olarak uygulandıktan kısa bir süre sonra hemen tümüyle absorbe edilir. Yüksek orandaki “ilk geçiş” etkisi yüzünden oral olarak asetilsisteinin biyoyararlanımı çok düşüktür. (Yaklaşık % 10)

#### Dağılım

Asetilsisteinin maksimum plazma konsantrasyonuna 1-3 saat sonra ulaşılır. Oysa sistein metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonu 2 nmol/l civarındadır. Asetilsistein proteinlere yaklaşık %50 oranında bağlanır. Asetilsistein ve metabolitleri organizmada üç farklı şekilde görülür: serbest olarak, zayıf disülfid bağlarıyla proteinlere bağlı olarak ve aminoasitlerin yapısının içinde.

Asetilsisteinin intravenöz uygulamasının farmakokinetik açıdan incelenmesi sonucunda, dağılım hacmi (toplam) 0,47 l/kg, (azaltılmış) 0,59 l/kg, plazma klirensi (toplam) 0,11 l/saat/kg ve (azaltılmış) 0,84 l/saat/kg olarak bildirilmiştir.

N-asetilsistein plasentayı geçer ve göbek kordon kanında tespit edilebilir. Anne sütüne geçtiğine dair bilgi bulunmamaktadır.

Asetilsisteinin insan kan-beyin bariyerini geçip geçmediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

#### Biyotransformasyon

Karaciğerde, farmakolojik olarak aktif bir metabolit olan sisteine, ayrıca diasetilsistine ve diğer karışık disülfidlere metabolize olur.



### Eliminasyon

Asetilsistein, neredeyse tamamen böbrekler üzerinden inaktif metabolitlerine (inorganik sülfat, di-asetilsistin) dönüşerek vücuttan atılır. Asetilsisteinin plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saattir ve büyük oranda hızlı hepatik biyotransformasyonu tarafından belirlenmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonlarının kısıtlanması halinde plazma yarı ömrü 8 saate kadar uzayabilir.

Asetilsistein'in intravenöz uygulamasından sonra eliminasyon yarılanma süresi 30-40 dakikadır. Bunun ardından atılım, 3 aşamalı kinetik ile gerçekleşir (alfa fazı, beta fazı ve terminal gama fazı).

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

EXTAL'in doğrusallık/ doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Klas C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü ( $T_{1/2}$ ) % 80 uzar ve klerens % 30 azalır.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda asetilsistein farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

#### Pediyatrik hastalarda:

N-asetilsisteinin eliminasyon yarı ömrü ( $T_{1/2}$ ) yeni doğmuşlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5, 6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Akut toksisite:

Hayvan deneylerinde akut toksisite düşük bulunmuştur. Doz aşımı tedavisi için bölüm 4.9'a bakınız.

Kronik toksisite:

Farklı hayvan türleriyle (sıçan, köpek) yapılan, yaklaşık bir yıl süren araştırmalar, herhangi bir patolojik değişiklik olmadığını göstermektedir.

Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel:

Asetilsisteinin mutajenik etkisi olması beklenmez. Yapılan *in-vitro* deney negatif olarak sonuçlanmıştır.

Asetilsistein'in tümör oluşturma potansiyeli araştırılmamıştır.

Üreme toksikolojisi:

Tavşan ve sıçanlarla yapılan embriyotoksikolojik çalışmalarında anormallik görülmemiştir. Fertilite, perinatal ve postnatal toksisite araştırmaları negatif sonuç vermiştir.

N-asetilsistein sıçanlarda plasentadan geçip amniyotik sıvıda tespit edilmiştir. Oral uygulamadan 8 saat sonrasına kadar L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plasenta ve fetüse annenin plazma konsantrasyonunun üzerindedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Askorbik Asit  
Sitrik Asit Anhidrus  
Sodyum Hidrojen Karbonat  
Sodyum Karbonat Anhidrus  
Sodyum Sitrat Dihidrat  
Laktoz Anhidrus DC (sığır sütü)  
Mannitol SD  
Sukraloz  
Limon Aroması  
PEG 8000 Mikronize  
Magnezyum Stearat  
Saf Su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bkz. bölüm 4.5. "Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C altındaki oda sıcaklığında, kuru ortamda ve ambalajında saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, moleküler sieve ve silika jel içeren kapak ile kapatılmış polipropilen tüp içinde, 20 adet efervesan tablet kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanmıştır.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Terra İlaç ve Kimya San. ve Tic. A.Ş.

İnkilap Mah. Oruçbey Sk. Tek Merve Plaza Blok No: 2-8

İç Kapı No: 21 Ümraniye/İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/84

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.../.../...