

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUCOVİT®-C 600 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Asetilsistein	600,0 mg
Askorbik asit	200,0 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	1062,0 mg
Sodyum klorür	40,0 mg
Aspartam (E951)	40,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz, yuvarlak tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MUCOVİT®-C, yoğun kıvamlı balgamın atılması, azaltılması ve ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken durumlarda, bronkopulmoner hastalıklarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Başka şekilde önerilmediği durumlarda MUCOVİT®-C 600 mg efervesan tablet için öngörülen doz 14 yaş üzeri yetişkinlerde günde 1 veya 2 defa 1 efervesan tablettir aşağıdaki şekildedir:

MUCOVİT®-C doktorun önerdiği sıklıkta ve süre ile kullanılmalıdır.

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

Hasta bulantı nedeniyle ilacı alamıyorsa MUCOVİT®-C, nazogastrik tüple verilebilir.

Uygulama şekli:

MUCOVİT®-C 600 mg efervesan tablet yemeklerden sonra bir bardak suda eritilerek içilir. MUCOVİT®-C 600 mg efervesan tablet'in ekspektoran etkisi sıvı alımıyla artmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Uzun süreli ve yüksek dozlarda vitamin C kullanımında aşırı oksalat atılımlı renal yetmezlik görülebilir. MUCOVİT® -C dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Klas C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü uzar ve klerens azalır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

14 yaşın altındaki çocuklarda dozu nedeniyle kullanılmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Asetilsisteinin geriatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Asetilsisteine, askorbik asite veya MUCOVİT®-C'nin diğer bileşenlerine karşı alerji varsa,
- Hiperoksalüri, asidüri veya normal idrar pH'sı ve oksalüri ile birlikte görülen böbrek taşı vakalarında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Asetilsistein**

- 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 MUCOVİT®-C 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.
- MUCOVİT®-C daha fazla nitrojenli maddenin sağlanması için kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.

Askorbik asit

- Askorbik asitin yüksek dozları, üriner oksalat seviyelerini yükseltir ve böbrekte kalsiyum oksalat taşlarının oluşumuna sebep olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan veya böbrek taşı öyküsü olan hastalar bu etkiye daha duyarlı olabilir.
- Askorbik asit, demir absorpsiyonunu artırdığından yüksek dozlar hemokromatoz, talasemi, polisitemi, lösemi ya da sideroblastik anemili hastalarda tehlikeli olabilir. Aşırı demir yükü hastalığı durumunda askorbik asit alımı minimumda tutulmalıdır.
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) enzim eksikliği bulunan hastalara askorbik asit verildiğinde hemoliz geliştiğinden dikkatli olunmalıdır.
- Diyahetik hastalarda askorbik asit kullanımı, idrarda glukoz tayini testlerinde yanlış sonuçların elde edilmesine neden olabilir. Ancak, kan şekeri düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu nedenle, diabet testi yapmadan 2-3 gün önceden askorbik asit (C vitamini) alınımı kesilmelidir.
- Askorbik asit desferrioksamin ile eş zamanlı verildiğinde idrarda demirin atılımını artırabilir. Desferrioksamin aldıktan sonra askorbik asit alan idiyopatik hemokromatoz ve talasemili hastalarda kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği durumları rapor edilmiştir. Böyle hastalarda askorbik asit dikkatle kullanılmalı ve kalp fonksiyonları izlenmelidir.
- Yüksek dozda askorbik asitin ürik asit atılımı üzerindeki etkisinden dolayı hastalarda gut artiritine neden olabilir.

- Askorbik asitin yüksek dozlarının orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.
- Askorbik asitin hızla çoğalan ve geniş şekilde yayılmış tümörleri şiddetlendirebildiği düşünülmektedir.
- Hemodiyaliz hastalarında plazma oksalik asit düzeylerinde artmaya neden olabilir.
- Levodopa ile birlikte kullanıldığında levodopanın oluşturduğu kusmayı azalttığı bildirilmiştir.
- Diyabetlilere bir hafta boyunca günde 500 mg askorbik asit verildiğinde, kontrol altındaki bazı diyabetlilerin şeker kontrolünün bozulduğu görülmüştür.

Sodyum uyarısı:

Her bir efervesan tablet 306,49 mg (13,32 mmol) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspartam uyarısı:

Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsistein ile ilişkili

- 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:

Sahip olduğu serbest sülfidril grubu nedeni ile asetilsistein çeşitli penisilinler, tetrasiklinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve amfoterisin B ile etkileşime girebilir. Bu ilaçlar asetilsisteinle eş zamanlı olarak kullanılmamalı, gerekli ise uygulama aralığı en az 2 saat olmalıdır.

Amoksisilin, doksisisiklin, eritromisin veya tiamfenikol ve sefuroksim ile herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

- Diğer İlaçlar:

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.

Askorbik asit ile ilişkili

- Alüminyum içeren antiasitlerle birlikte kullanılması idrarda alüminyum eliminasyonunu artırır. Antiasit ve askorbik asitin birlikte kullanımı özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir,
- Askorbik asit kan ve idrar örneklerinde glukoz, kreatinin ve ürik asitin biyokimya test sonuçlarını etkileyebilir.
- Oral kontraseptifler C vitamininin serum düzeyini düşürür. Asetilsalisilik asit, disülfiram, meksitetin, demir, fenitoin, barbitürat ve tetrasiklin askorbik asitin idrar yoluyla atılımını artırır. Flufenazin ve varfarin ile etkileşmektedir.
- Askorbik asitin yüksek dozları asidik ilaçların beklenmeyen renal tübül reabsorbsiyonuna neden olabilecek şekilde idrarın asidik olmasına yol açar, asidik ilaçların kan düzeylerini arttırarak istenmeyen etkileri ortaya çıkarır. Bazik ilaçların ise terapötik etkisinde azalmaya yol açacak şekilde reabsorbsiyonda azalma görülür.

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: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Asetilsisteinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). Asetilsisteinin kullanımı sırasında hamile kalan kadınlarla ilgili veri bulunmamaktadır. Asetilsisteinin doğum kontrol hapları ile etkileşimi bildirilmemiştir.

Oral kontraseptifler askorbik asit serum düzeylerini düşürür.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar asetilsistenin gebelik, embriyonal / fetal gelişme, doğum veya doğum sonrası gelişme üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemiştir (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. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Askorbik asit plasentadan geçer. Gebelik sırasında yüksek doz alımıyla fetus buna adapte olabilir ve doğum sonrası yoksunluk sendromu şeklinde askorbik asit eksikliği gelişebilir. Bu nedenle ilacın yüksek dozları (örn; 1 gramın üzerindeki dozlar) beklenen yararlar potansiyel riskten fazla olmadıkça gebelerde veya gebe kalma olasılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

MUCOVİT®-C etkin maddelerinden asetilsisteinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir, fakat askorbik asit süte geçmektedir. Bu nedenle, hasta için beklenen yararlar bebeğe gelebilecek risklerden daha fazla olmadıkça MUCOVİT®-C laktasyonda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Asetilsisteinin fertilitayı olumsuz etkilemesi yönünde bir sonuç tespit edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MUCOVİT®-C'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Farklı organ sistemlerinde;

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tabmin edilemiyor).

Asetilsistein:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, ekzantem, raş, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve hipotansiyon).

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Stomatit, mide yanması, mide bulantısı, kusma ve diyare.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Ateş

Ayrıca, çok seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları kapsamında asetilsistein kullanımına bağlı hemoraji oluşumu bildirilmiştir. Trombosit agregasyonunda azalma olabilir.

Askorbik asit:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Glikoz 6 Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinde hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek: Bulantı, kusma, diyare, mide krampı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Flushing ya da kızarıklık

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İdrar yapmada güçlük

Bilinmiyor: Böbrek taşı oluşumu, hiperoksalüri, diürez

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr;
e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 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.

Askorbik asit

Askorbik asit, doz aşımında glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda asidoza veya hemolitik anemiye neden olabilir. Yüksek doz aşımı böbrek yetmezliğine neden olabilir. Nadiren de olsa yüksek dozlarda diüretik ve/veya diyare görülebilir. Ayrıca okzalit kristalleri oluşumu da görülebilir. Böyle durumlarda C vitamini alımı kesmek yeterlidir.

Tedavi:

Semptomlara yönelik tedavi uygulanır. Gastrik lavaj yapılabilir veya hasta diyalize alınabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Asetilsistein

Farmakoterapötik grubu: Mukolitik (asetilsistein) ve Askorbik Asit Kombinasyonları

ATC kodu: R05CB01 ve A11GA01

Asetilsistein bir amino asit olan sistein türevidir. Asetilsistein mukolitik bir ajandır. Asetilsistein sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içindeki disülfid bağlarını

kopararak mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Solunum yollarındaki balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, su gibi akıcı hale getirir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

Asetilsistein antioksidan bir maddedir. Akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır. Asetilsistein ve glutatyon özellikle akciğerde enfeksiyonlar esnasında nötrofillerin oluşturduğu, sigara dumanı ve diğer zararlı maddelerin solunmasıyla ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini bağlar ve muhtemel hücre hasarını önleyerek koruyucu bir etki gösterir.

Asetilsisteinin parasetamol zehirlenmesinde karaciğer harabiyetini azaltıcı etkisi vardır. Normalde parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif bir ara metabolite dönüşür. Bu ara metabolite glutatyon ile konjuge edilerek idrarla atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırca reaktif ara metabolitin oluşumu artar ve glutatyonun azalmasıyla ara metabolitin inaktivasyonu azalır. Bu durumda uygulanan asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyonu normal düzeylere getirerek ve reaktif metabolite bağlanarak olası karaciğer hücre hasarını önler.

Askorbik asit

C vitamini suda çözünen antioksidan özelliğine sahip önemli bir vitamindir. Vücudun C vitamini stoklama miktarı düşük olduğundan dolayı, düzenli miktarlarda C vitamini alımı önem kazanmaktadır. C vitamini (Askorbik asit) ve metaboliti olan dehidroaskorbik asit C vitaminin etkisini ortaya çıkaran bir reversibl redoks sistemini oluşturur. C vitamini eksikliğinde ortaya çıkan en önemli bir tablo da skorbüt olayıdır. Kollogen oluşumuna bağlı olarak skorbüt şikayetleri olan yara iyileşmesi ve gecikmesi, kemik büyümesindeki düzensizlikler, dentin ve damar fragilitesi görülmektedir. C vitamini kollogen üretiminde de aktif rol oynamaktadır. Karnitin biyosentezi içinde C vitamini önemlidir. Karnitin, yağ asidinin mitokondrilere taşınmasında ve bu şekilde de enerji ortaya çıkmasında rol almaktadır. Kaslarda görülen güçsüzlük ve yorgunluk da karnitin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda C vitamini, kolesterolün arteriyoskleroza yol açmayan safra asidlerine dönüşmesinde rol oynamaktadır. C vitamini eksikliğinde glukokortikoid salınımı azalır ve buna bağlı olarak vücudun strese karşı daha zayıf bir reaksiyon ortaya çıkar. Askorbik asit böbrek üstü bezlerde bulunmaktadır ve kortizon sentezini hızlandırmaktadır. Askorbik asit antioksidan özelliği sayesinde organizma için zararlı olan serbest radikalleri inaktif hale getirir. C vitamini antioksidan özelliği

sayesinde retina zarar verebilecek serbest radikalleri inaktif hale getirerek koruma özelliğine sahiptir. Askorbik asit dengesinin korunması durumunda katarakt riskinde anlamlı ölçüde azalmaktadır. Askorbik asit lökosit hareketliliğini artırarak bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi faaliyetinde de bulunmaktadır. C vitamini interferon oluşumunda rol oynadığı da düşünülmektedir. Askorbik asit gıdalardan demir emilimini de sağlamaktadır ve bu şekilde demir eksikliği anemisine karşı bir etki göstermektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Asetilsistein

Emilim:

Asetilsistein oral alımı takiben hızla ve çoğunlukla tamamen absorbe olur. Yüksek ilk geçiş etkisine bağlı olarak oral asetilsisteinin biyoyararlanımı çok düşüktür (yaklaşık %10).

Dağılım:

Asetilsistein 1–3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 µmol/l civarındadır. Asetilsistein proteinlere yaklaşık %50 oranında bağlanır. Asetilsistein ve metabolitleri organizmada kısmen serbest olarak, kısmen kararsız disülfidler yoluyla proteinlere bağlanarak ve kısmen de aminoasitlere bağlanmış halde olmak üzere üç farklı formda bulunur.

Sıçanlarda asetilsisteinin plasentayı geçtiği ve amniyotik sıvıda bulunduğu saptanmıştır. 100 mg/kg asetilsisteinin oral uygulamadan 0,5, 1, 2 ve 8 saat sonra L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plasenta ve fötüsta maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir.

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, çoğunlukla inaktif metabolitler halinde böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Asetilsisteinin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2.27 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarı ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Asetilsisteinin doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Askorbik asit

Emilim:

C vitamininin büyük bir bölümü barsağın üst kısmında sodyuma bağlı olarak aktif transport yoluyla, konsantrasyonun yüksek olduğu durumlarda pasif difüzyon yoluyla emilir. 1 g'lık dozun alımından sonra emilen askorbik asit miktarı yaklaşık olarak % 50'den % 15'e düşer, fakat emilen madde miktarı mutlak olarak artmaya devam eder.

Dağılım:

C vitamininin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %24'tür. Serum konsantrasyonları normal olarak 10 mg/l'dir (60 µmol/l). 6 mg/l'nin (35 µmol/l) altındaki konsantrasyonlar, C vitamininin alımının her zaman yeterli miktarda olmadığını gösterir. 4 mg/l'nin (20 µmol/l) altındaki konsantrasyonlar ise, vitamin alımının yetersiz olduğunu gösterir. Klinik skorbütte ise serum konsantrasyonları 2 mg/l'nin (10 µmol/l) altında olmaktadır.

Biyotransformasyon:

Askorbik asit, dehidroaskorbik asite ve dehidroaskorbik asit üzerinden de oksalik asite metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Fizyolojik vücut depoları yaklaşık olarak 1500 mg'dır. Askorbik asidin atılım yarı ömrü; verilme şekli, verilen miktar ve emilim hızı ile ilişkilidir. Yaklaşık 50 mg'lık oral bir askorbik asit dozundan sonra, yarı ömrü yaklaşık 14 gün; 1 gr'lık bir dozun verilmesinden sonra ise yaklaşık olarak 13 saattir. İntravenöz yolla 500 mg sodyum askorbat verilmesinden sonra, yarı ömrü yaklaşık olarak 6 saattir. 1-2 gr/gün'den daha düşük miktarlarda askorbik asit alındığında, ana atılım yolu böbreklerdir. 3 gr'ı aşan dozlarda ise, Yüksek dozlarda dışkı yoluyla atılmaktadır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Asetilsistein

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.

Yaş ve cinsiyet:

Askorbik asitin farmakokinetiği üzerinde yaşın etkisi bulunmamaktadır. İnsanlarda cinsiyetin askorbik asitin farmakokinetiğine etkisini inceleyen bir çalışmada cinsiyetle ilgili bazı farklılıklar bulunduğu ve gözlenen farkların cinsiyetler arasındaki vücut kompozisyon farkları ile açıklanabileceği belirtilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Asetilsistein

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, her hangi bir patolojik değişiklik olmadığını göstermektedir.

Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel:

Asetilsisteinin mutajenik etki göstermesi beklenmez. Yapılan *in-vitro* deney negatif olarak sonuçlanmıştır.

Asetilsisteinin tümör oluşturma potansiyeli araştırılmamıştır.

Üreme toksikolojisi

Tavşan ve sıçanlarla yapılan embriyotoksikolojik çalışmalarda 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 fetüste annenin plazma konsantrasyonunun üzerindedir.

Askorbik asit

Askorbik asitin tek başına ya da siklofosfamid ile birlikte kullanılması durumunda genotoksik ve embriyöletal etkileri değerlendirildiğinde askorbik asitin tek başına embriyotoksik, sitotoksik ve genotoksik aktivite göstermediği saptanmıştır. Sonuçlar erken hamilelik süresince askorbik asidin mega dozlarının bile genotoksik olmadığını ve siklofosfamid gibi genotoksik ajanlar tarafından indüklenen hasara karşı genç embriyoları koruduğunu ileri sürmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidrus

Sodyum hidrojen karbonat

Aspartam (E951)

PVP K-30

Sodyum klorür

PEG 6000

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru ortamda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 (1 x 10), 20 (2 x 10) ve 30 (3 x 10) efervesan tablet, silikajelli kapak ile kapatılmış plastik tüpler içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

220/79

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 18.02.2010

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ