KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MUKOZERO 600 mg Efervesan Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ
Etkin Madde:
Asetilsistein 600.0 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz (Susuz) 323.34 mg
Sodyum bikarbonat 400.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU
Efervesan Tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ
4.1. Terapötik endikasyonları
MUKOZERO; yoğun kıvamlı balgamın atılması, azaltılması ve ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken durumlarda, bronkopulmoner hastalıklarda endikedir.
Ayrıca yüksek doz parasetamol alımına bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji
Başka şekilde önerilmediği durumlarda MUKOZERO 600 mg Efervesan Tablet için öngörülen dozaj aşağıdaki şekildedir:

Mukolitik olarak kullanımı:
- Yetişkinler ve 14 yaşın üzerindeki adolesanlarda: Günde 1 veya 2 defa 1 efervesan tablet (Günde 600 mg - 1200 mg asetilsistein).

6-14 yaş arası çocuklarda: *Günde 400 mg asetilsistein*
2-5yaş arası çocuklarda: Günde 200 mg - 300 mg asetilsistein

Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı:
- Yükleme dozu 140 mg/kg, idame dozu ise 4 saatte bir 70mg/kg (toplam 17 doz) olarak uygulanır.

MUKOZERO 600 mg Efervesan Tablet doktorun önerisi olmadan 4-5 günden fazla kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

MUKOZERO yemeklerden sonra bir bardak suda eritilerek içilir. MUKOZERO' nun ekspektoran etkisi sıvı alımıyla artmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkililik araştırılmamıştır.
Karaciğer yetmezliği:
İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü uzar ve klerens azalır.
Pediyatrik popülasyon:
14 yaşından küçük çocuklar Günde 400 mg asetilsistein 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 güvenlilik ve etkililik araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar
MUKOZERO, asetilsisteine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.
Asetilsistein 2 yaşın altındaki çocuklara 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 degilse hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Astımlı veya bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

- Asetilsistein kullanımıyla bağlantılı olarak Stevens-Johnson sendromu ve Lyell 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 MUKOZERO 600 mg Efervesan Tablet kullanımı sonlandırılmalıdır.

- Seyrek olarak gastrointestinal sistemde irritasyona yol açabilir. 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 (Chil-Pugh Sınıf C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.

- MUKOZERO 600 mg Efervesan Tablet daha fazla nitrojenli maddenin sağlanmasından kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.

- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.

- Histamin intoleransı bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda MUKOZERO histamin metabolizmasını etkilediği ve intolerans semptomlarına (baş ağrısı, burun akıntısının eşlik ettiği rinit, kaşıntı v.b.) neden olabildiği için kullanımından kaçınılmalıdır.

- Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, laktaz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

- Bir efervesan tablet 109.52 mg (4.8 mmol) sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
MUKOZERO antitüssiflerle kombine olarak kullanılırsa, öksürük refleksinin durması ile tehlikeli bir tıkanma bulgusu oluşabilir. Bu nedenle bu tür kombinasyon tedavileri çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

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
Hayvanlarda üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişme, doğum veya doğum sonrası gelişme üzerinde doğrudan ya da dolaylı bir etki 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.

Laktasyon dönemi
Anne sütüne geçip geçmemesi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle laktasyon döneminde asetilsisteinin kullanımına yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)
Özel bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
MUKOZERO'nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler
Aşağıdaki kategoriler kullanılarak istenmeyen etki sıklıkları belirtilmektedir.

Çok yaygın	(≥ 1/10)
Yaygın	(≥ 1/100 ila ≤ 1/10)
Yaygın olmayan	(≥ 1/1.000 ila ≤ 1/100)
Seyrek	(≥ 1/10.000 ila ≤ 1/1.000)
Çok seyrek	(< 1/10.000)
Bilinmiyor	(Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş ağrısı, kaşıntı, ürtiker, ekzantem, döküntü, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve tansiyon düşmesi gibi alerjik reaksiyonlar.
Çok seyrek: Şoka kadar ilerleyebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Dispne ve bronkospazm gibi reaksiyonlar (ağırlıklı olarak bronşiyal astımlı hiperreaktif bronşiyal sistemi olanlarda).

Gastro intestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Somatit, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi reaksiyonlar.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Ateş
Ayrıca çok seyrek olarak asetilsistein verilmesine bağlı, kısmen aşırı hassasiyet sonucunda kanamalar meydana geldiği bildirilmiştir. Çeşitli araştırmalar sonucunda asetilsistein varlığında trombosit agregasyonunun azaldığı görülmüştür. Ancak bunun klinik bağıntısı henüz açıklanamamıştır.

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.

a) Zehirlenme semptomları:
Doz aşımı durumunda bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Emzirilen bebeklerde hipersekresyon tehlikesi vardır.

b) 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 sisteinin türevidir. Asetilsisteinin, bronşiyal sistemde sekretolitik ve sekretomotorik bir etkisi vardır; mukopolisakaritlerin arasındaki disülfit bağlarını koparark (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:

MUKOZERO (asetilsistein) mukolitik bir ilaçtır. Asetilsistein beyaz, kristal bir tozdur.

Emilimi:
Asetilsistein oral olarak uygulandıktan kısa bir süre sonra hemen tümüyle absorbe edilir. Yüksek orandaki "ilk geçiş" etkisi yüzünden oral olarak uygulanan asetilsisteinin biyoyararlanımı çok düşüktür (yaklaşık %10).

Dağılımı:
Asetilsistein 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 disülfit 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 klerensi (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 ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyonu:
Karaciğerde, farmakolojik olarak aktif bir metabolit olan sistein, di-asetilsistin ve diğer karışık disülfitlere metabolize olur.

Eliminasyonu:
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.

Asetilsisteinin 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:
MUKOZERO 600 mg Evervesan Tablet'in doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:
İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü (T ½) % 80 uzar ve klirens % 30 azalır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda:
Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda asetilsistein farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda:
N-asetilsisteinin eliminasyon yarı ömrü (T ½) yeni doğmuşlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5,6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

a) Akut toksisite
Hayvan deneylerinde akut toksisite düşük bulunmuştur. Doz aşımı tedavisi için bkz. bölüm 4.9.

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

c) Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel
Asetilsisteinin mutajenik etkisi olması beklenmez. Yapılan *in-vitro* deney negatif olarak sonuçlanmıştır. Asetilsisteinin tümör oluşturma potansiyeli araştırılmamıştır.

d) 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sitrik asit (Susuz)
Laktoz (Susuz)
Povidon
Sodyum bikarbonat
Limon aroması
Sükraloz
PEG 8000

6.2. Geçimsizlikler
Bkz.bölüm 4.5.

6.3. Raf ömrü
24 ay.
Bu ilaç son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
10, 20 ve 30 efervesan tablet, polipropilen tüp içinde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereklilik yoktur.
Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Mahmutbey Mah. Dilmenler Caddesi No:19/3 Bağcılar-İstanbul
Tel : (0 212) 604 55 00
Faks: (0 212) 441 69 79

8. RUHSAT NUMARASI
251/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ