

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASİST C 600 mg/300 mg toz içeren saşe

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Asetilsistein	600 mg
Askorbik asit	300 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Aspartam	100 mg
Sukroz	1515 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Toz içeren saşe.

Karakteristik portakal, çok hafif kükürt kokulu sarı toz içeren saşeler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

14 yaş üzeri adolesan ve erişkinlerde;

Solunum yollarını ilgilendiren hastalıklarda artmış sekresyonu azaltmak ve atılımı kolaylaştırmak amacıyla günde 1 veya 2 kez 1 saşe uygulanır.

##### Uygulama şekli:

ASİST C oral kullanım içindir.

ASİST C çözelti haline getirildikten sonra aç veya tok karnına alınabilir.

Bol sıvı alımı ASİST C'nin mukolitik etkisini destekler.

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

İlacın hazırlanması;

Bir saşe içeriği su bardağı içerisine boşaltılarak üzerine yarısına dek (100 mL) içme suyu eklenir. Karıştırılarak tamamen çözünmesi sağlanır. Hazırlandıktan sonra oral yoldan hemen kullanılmalı, kalan bölümü atılmalıdır.

Sulandırılmış sıvının görünüşü: Opalesan görünümlü, karakteristik kokulu (portakal), çözelti.

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

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** ASİST C daha fazla nitrojenli maddenin salgılanmasından kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda uygulanmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:** 14 yaş altındaki çocuklarda, ASİST C'nin güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu yaş grubu çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:** Asetilsisteinin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. Bu nedenle ASİST C'nin geriatrik popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Asetilsisteine, askorbik asite veya ASİST C'nin diğer bileşenlerine karşı alerji varsa,

- Böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda,
- Asidüri veya normal idrar pH'sı ve oksalüri ile birlikte görülen böbrek taşı vakalarında,
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda,
- Hiperoksalüri olanlarda 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 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 ASİST C kullanımı sonlandırılmalıdır.
- Kullanıma hazırlarken özellikle atopik kişiler ve astımlı hastalar tarafından ASİST C'nin inhale edilmemesine dikkat edilmelidir.
- Seyrek olarak gastrointestinal sistemde irritasyona yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu nedenle ülserli hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsistein tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.

Askorbik asit

- Diyabetik hastalarda askorbik asit kullanımı, idrarda glukoz tayini testlerinde yanlış sonuçların elde edilmesine neden olabilir. Ancak, kan şekeri düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Bu nedenle, bu tür testlerin yapılmasından birkaç gün önce askorbik asit kullanımı kesilmelidir.
- Askorbik asit, demir absorpsiyonunu arttırdığından yüksek dozlar hemokromatoz, talasemi, polisitemi, lösemi ya da sideroblastik anemili hastalarda tehlikeli olabilir.
- ASİST C her dozunda 100 mg aspartam içerdiğinden fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.
- ASİST C sukroz içermektedir bu nedenle nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

- Askorbik asitin yüksek dozlarının, orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.
- Teorik olarak askorbik asitin yüksek dozları ürik asit atılımı üzerindeki etkisinden dolayı duyarlı hastalarda gut artrisine neden olabilir.
- Askorbik asitin yüksek dozları ürener okzalat seviyelerini yükseltir ve böbrekte kalsiyum okzalat tuzlarının oluşumuna sebep olabilir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan veya böbrek taşı öyküsü olan hastalar bu etkiye daha duyarlı olabilir.
- Hemodiyaliz hastalarında plazma oksalik asit düzeylerinde artmaya neden olabilir.
- Levodopa ile birlikte kullanıldığında levodopanin oluşturduğu kusmayı azalttığı bildirilmiştir.
- Diyabetlilerde bir hafta günde 500 mg askorbik asit verildiğinde, kontrol altındaki bazı diyabetlilerin kontrolden çıktığı görülmüştür.

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

##### Asetilsistein

- Antitüsifler:

Asetilsistein ve antitüsiflerin 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 hastada asetilsisteinin karbamazepin kan düzeyini düşürerek tonik-klonik konvülsiyona neden olduğu bildirilmiştir.

##### Askorbik asit

- Askorbik asit ile bazik ilaçların (örneğin; amfetamin), trisiklik antidepresanların birlikte kullanılması terapötik etkiyi azaltır.
- Estrojenlerle birlikte kullanımı ile “estrojen” etkisi artabilir.
- Demir absorpsiyonunu arttırdığından, yüksek dozda demir yüklenmesine neden olabilir.
- Salisilatlar barsak duvarından aktif transportu azaltır.
- Asetilsalisilik asit ve barbitüratlar askorbik asitin idrar yoluyla atılımını artırır.
- Varfarin ile hipoprotrombinemik etkiyi azaltarak etkileşir.
- Dikumarol kullanan hastanın askorbik asit alımından sonra protrombin zamanının kısaltıldığı istisnai bir vaka mevcuttur.
- Askorbik asit ile Vitamin B12'nin birlikte alınması Vitamin B12'nin inaktivasyonu ile sonuçlanır.

- Alüminyum içeren antiasitlerle birlikte kullanılması alüminyum absorpsiyonunu ve üriner alüminyum eliminasyonunu arttırabilir. Antiasitlerle askorbik asitin eş zamanlı kullanımı önerilmez. Bu duruma özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkat edilmelidir.
- Askorbik asit kan ve idrar örneklerinde glukoz, kreatin ve ürik asitin biyokimyasal tayinlerine zarar verebilir.
- Hemodiyaliz hastalarında plazma oksalik asit düzeylerinde artmaya neden olabilir.
- Levodopa ile birlikte kullanıldığında levodopanin oluşturduğu kusmayı azalttığı bildirilmiştir.
- Diyabetlilerde bir hafta günde 500 mg askorbik asit verildiğinde, kontrol altındaki bazı diyabetlilerin kontrolden çıktığı görülmüştür.
- Askorbik asit desferrioksamın ile eş zamanlı verildiğinde demirin atılımını arttırabilir. Eş zamanlı tedavi alan hastalarda kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği durumları görülmüştür.
- Alkol askorbik asitin kandaki seviyesini azaltabilir.
- Askorbik asitin kronik veya yüksek dozlarda kullanımı, eş zamanlı kullanımda disülfiram-alkol etkileşimini engelleyebilir.
- Günlük 1 gram dozajda askorbik asit, oral kontraseptif preparatlardan etinilestradiolün biyoyararlanımını arttırır. Böylece düşük doz kontraseptifler, daha yüksek dozlulara farmasötik ve toksikolojik özellikler bakımından benzer hale gelir. Bu etki özellikle askorbik asit desteğine son verildiğinde önem kazanır, çünkü bu durumda hormon emilimindeki düşüş ani kanama ve hatta kontrasepsiyonda bozulmaya neden olabilir. Ayrıca oral kontraseptifler askorbik asitin serum seviyesini düşürür.
- Askorbik asitin yüksek dozları asidik ilaçların beklenmeyen renal tübüler reabsorpsiyonuna neden olabilecek şekilde idrarın asidik olmasına yol açar. Böylece asidik ilaçların kan düzeyleri artarak istenmeyen etkileri ortaya çıkarabilir. Bazı ilaçların ise terapötik etkisinde azalmaya yol açacak şekilde reabsorpsiyonda azalma gösterirler.

### **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)**

Askorbik asitin yüksek dozları ile etinilestradiol içeren oral kontraseptifler birlikte kullanıldıktan sonra askorbik asit desteğine son verildiğinde kontrasepsiyonda bozulma olabilir (Bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik döneminde asetilsistein ve askorbik asit kullanımı hakkında yeterli deneyim olmadığından, ASİST C gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

ASİST C etkin maddelerinden asetilsisteinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir fakat askorbik asit süte geçmektedir. Bu nedenle laktasyon döneminde ASİST C kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Oral asetilsistein uygulanan ratlarla fertilite çalışmaları, perinatal ve postnatal çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda asetilsisteinin, gonadal fonksiyonda, fertilite oranında, doğum, emzirme veya yeni doğan hayvanların gelişiminde herhangi bir bozukluğa yol açmadığı görülmüştür.

Askorbik asitin üreme yeteneği/fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

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

Araç ve makine kullanımı üzerine askorbik asit veya asetilsisteinin herhangi olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Askorbik asitin yüksek dozların nadiren diüretik ve/veya diyare yapan etkisi olabilir. Güncel veriler, uzun süre yüksek dozlarda askorbik asit kullanımının oksalat kristali oluşumuna yol açmadığını göstermektedir.

Asetilsistein kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen etkilerin organ veya sistemlere göre sıklık gruplaması aşağıdaki gibidir:

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 tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anaflaktik reaksiyonlar.

#### **Solunum yolları 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

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: İdrar yapmada güçlük

Bilinmiyor: Böbrek taşı oluşumu, hiperoksalüri, diürez

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

Çok seyrek: Ateş.

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

### 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr) tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### Asetilsistein

Asetilsisteinin oral farmasötik formları ile bugüne kadar toksik aşırı doz vakası bildirilmemiştir. 11.6 g asetilsistein/gün ile 3 aydan daha uzun süreli tedavilerde hiçbir yan etki gözlenmemiştir. 500 mg/kg'a kadar oral asetilsistein kullanımı ile herhangi bir intoksikasyon belirtisine rastlanmamıştır. İntravenöz asetilsistein tedavilerinden elde edilen deneyimlere göre asetilsisteinin insanlardaki günlük maksimum dozu 30 g'dır.

#### Semptomları:

Doz aşımı mide yanması, kusma ve diyareye yol açabilir. Emzirilen bebeklerde hipersekresyon tehlikesi vardır.

#### Askorbik asit

Askorbik asit, doz aşımında glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda asidoza veya hemolitik anemiye neden olabilir. Yüksek doz aşımı böbrek yetmezliği, diyare, hiperoksalüri, böbrek taşı oluşumu, idrar söktürücü gibi etkileri de ortaya çıkabilir.

#### Tedavi:

Semptomlara yönelik tedavi uygulanır. Gastrik lavaj yapılabilir.

Askorbik asit doz aşımında hasta diyalize alınabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

#### Asetilsistein

Farmakoterapötik grubu: Mukolitik

ATC kodu: R05CB01

Asetilsistein doğal bir aminoasit olan L-sisteinin N-asetillenmiş türevine verilen isimdir. Asetilsistein mukolitik bir ajandır. Asetilsistein sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içindeki disülfid bağlarını kopararak mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine

mukolitik etki gösterir. Bu etki en iyi pH 6-8 arasında görülmektedir. Dokularda özellikle akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunur. Solunum yollarında toplanan balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, su gibi akıcı hale getirir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

Asetilsistein proteinleri depolimerize etmez, fibrin ve diğer canlı dokular üzerine etkisi yoktur. DNA üzerine etkisizdir.

Asetilsistein antioksidan bir maddedir. Asetilsistein akciğer ve karaciğerde glutasyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutasyon sentezini artırır. Asetilsistein ve glutasyon 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 (asetaminofen) zehirlenmesinde karaciğer hasarını azaltıcı etkisi vardır. Normalde parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif bir ara metabolite dönüşür. Bu ara metabolite glutasyon ile konjuge edilerek idrarla atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırsa reaktif ara metabolitin oluşumu artar ve glutasyonun azalmasıyla ara metabolitin inaktivasyonu azalır. Bu durumda uygulanan asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutasyonu normal düzeylere getirerek ve reaktif metabolite bağlanarak olası karaciğer hücre hasarını önler.

Askorbik asit

Farmakoterapötik grubu: Askorbik Asit (Vitamin C) (Yalın)

ATC kodu: A11GA01

C Vitamini suda çözünen bir vitamin olup, antioksidandır. Organizmanın düşük C vitamini stoklama kapasitesi dikkate alındığında, yeterli miktarların düzenli olarak alınması insanlar için çok önemlidir. C vitamininin vücutta birçok işlevi bulunmaktadır.

Antioksidan: Çeşitli etmenler, lipid peroksidasyonu yoluyla hücre membranlarının hasarına yol açabilecek serbest radikalleri inaktif hale getirerek hücreyi korur.

Kolajen üretimi: C vitamini, prolinden hidroksprolin üretiminde anahtar bir rol oynar ve bu değişim, fonksiyonel olarak aktif kolajen oluşumu için gereklidir. Eksikliğinde; kolajen oluşumundaki bozukluklara bağlı olarak yara iyileşmesinde gecikme, kemik büyümesinde düzensizlikler, damar frajilitesi ve diş oluşumunda bozukluklar oluşur.

Karnitin sentezi: Mitokondriden enerji üretiminde önemli bir madde olan karnitin sentezi için C vitamini çok önemlidir. C vitamini eksikliğinde karnitin sentezi azalmasına bağlı kas güçsüzlüğü görülebilir.

Kolesterol yüksekliği: Yetersiz miktarda C vitamini alımı ile birlikte kolesterol düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. Ek C vitamini alımı ile kolesterolün safra asitlerine dönüşümü artarak, kolesterol miktarının normale dönüşebildiğine dair bulgular vardır.

Kortizon sentezi: C vitamini, kortizon sentezini hızlandırarak organizmanın strese karşı daha güçlü yanıt sergilemesine yol açabilir.

Katarakt: C vitamini, serbest radikalleri inaktive ederek katarakt oluşum riskini azaltabilir.

Bağıışıklık sistemi: C vitamininin lökosit hareketliliğini arttırdığı gösterilmiştir. Yeterli C vitamini düzeyi, normal bağıışıklık sistemi işlevleri için gereklidir.

Demir emilimi: C vitamini, yiyeceklerden demir emilimini arttırdığından, besinlerden alınan demir miktarını artırır ve demir eksikliği anemisine karşı koruyucu bir etki gösterir.

Aşağıdaki tabloda, sağlıklı bireylerin “günlük ihtiyacı karşılamak üzere gereksinim duydukları minimum miktarlar–“RDI (Recommended Daily Intakes)”–ve “günlük maksimum müsaade edilebilecek toplam miktarlar (üst limit)” belirtilmiştir.

	3 yaşına kadar	4-6 yaş	7-10 yaş	Erişkin kadın	Erişkin erkek	Gebelik dönemi	Emzirme dönemi
C vitamini (Askorbik asit) (mg)	15 <b>400*</b> (1-3yaş)	25 <b>650*</b>	25-45 <b>650-1200*</b>	45-75 <b>1200-2000*</b>	45-90 <b>1200-2000*</b>	80-85 <b>1800-2000*</b>	115-120 <b>1800-2000*</b>

\* ve koyu renk; üst limiti ifade etmektedir.

Zehirlenme belirtilerinin görülebileceği miktar C vitamini için bildirilmemiştir ve müstahzarın herhangi bir birim dozları ile zehirlenme belirtisi görülmemektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Asetilsistein

#### Emilim:

Asetilsistein gastrik ve intestinal sıvılarda stabildir ve ağız yoluyla uygulamadan sonra hızla absorbe edilir, günde 2 kez uygulanan 600 mg ile günde 1 kez uygulanan 1200 mg'ın ağız yoluyla uygulama sonrası biyoyararlanımları benzerdir. Aç veya tok karnına uygulamadan etkilenmez. Uygulama sonrası 30-60 dakikada doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır.

#### Dağılım:

Dağılım hacmi (Vd) 0.33-0.47 L/kg arasındadır ve öncelikle akciğer, böbrek ve karaciğere geçer. Ağız yoluyla uygulama sonrası kana geçen miktarın %48'i akciğerlerde tespit edilmiştir. Asetilsistein plazma ve akciğerlerde hem serbest hem de disülfid köprüleriyle proteine geri dönüşümlü bağlanmış halde bulunur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %50'dir. Ratlarda 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 fetüsta maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. İnsanlarda asetilsisteinin kan beyin engelini geçip geçmediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Karaciğerde ilk geçişte deasetillenerek sistein açığa çıkar ve bu sistein vücutta sistein amino asidinin normal metabolik seyrine katılır. Karaciğerde ve kanda sistein artışı glutatyon artışına da neden olur. Plazma yarılanma ömrü 6 saat kadardır.

### Eliminasyon:

Asetilsistein esas olarak sülfat ve taurin olarak idrar ve karaciğer yolu ile vücuttan atılır.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Askorbik asit

### Emilim:

Askorbik asit, ağırlıklı olarak ince barsağın üst kısmında sodyuma bağımlı aktif transport mekanizması yoluyla emilir. Askorbik asit yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu anda, emilim pasif difüzyon yoluyla olur.

### Dağılım:

Askorbik asidin 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, askorbik asit alımının her zaman yeterli düzeylerde 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) altındadır.

### Metabolizma:

Askorbik asit, dehidroaskorbik asit üzerinden kısmen oksalik asite metabolize edilir. Ancak, aşırı miktarlarda alındığında, askorbik asit büyük oranda değişmemiş biçimde idrar ve dışkıyla atılır. Askorbik-asit-2-sülfat da bir metabolit olarak idrarda bulunur.

### 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 g'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 g/gün'den daha düşük miktarlarda askorbik asit alındığında, ana atılım yolu böbreklerdir. 3 g'ı aşan dozlarda ise, artan miktarlar değişmemiş biçimde dışkı ile atılır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değil.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### 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.

### 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.

#### Pedivatrik 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**

#### Asetilsistein

#### Akut toksisite

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

#### Kronik toksisite:

Çeşitli hayvan türlerinde bir yıl süreyle yapılan çalışmalarda (ratlar, köpekler) herhangi bir patolojik değişiklik görülmemiştir.

#### Mutajenik ve tümörojenik potansiyel:

Asetilsisteinin mutajenik etki göstermesi beklenmez. Bakteriyel organizma testlerinde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Asetilsisteinin tümörojenik potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

#### Reproduktif toksikoloji:

Oral asetilsistein uygulanan gebe tavşan ve ratlarda organogenez periyodu süresince embriyotoksik çalışmalar yürütülmüştür. Uygulanan dozlar tavşanlarda 250, 500 ve 750 mg/kg, ratlarda 500, 1000 ve 2000 mg/kg'dır. Hiçbir çalışmada deforme olmuş fetusa rastlanmamıştır.

Oral asetilsistein uygulanan ratlarla fertilité çalışmaları, perinatal ve postnatal çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda asetilsisteinin, gonadal fonksiyonda, fertilité oranında, doğum, emzirme veya yenidoğan hayvanların gelişiminde herhangi bir bozukluğa yol açmadığı görülmüştür.

#### Askorbik asit

Askorbik asitin tek başına ya da siklofosfamid ile birlikte kullanılması durumunda genotoksik ve embriyoleetal 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**

HPMC

Aspartam (E951)

Beta-karoten

Sukroz

Portakal 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, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

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

Karton kutuda, kuşe kağıdı/AL/LDPE folyodan ısıyla kapatılmış 20 ve 30 saşe, kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

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

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**

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş.  
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184  
34440 Beyoğlu-İSTANBUL  
Tel: +90 (212) 365 15 00  
Fax: +90 (212) 276 29 19

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/769

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

İlk ruhsat tarihi: 01.10.2014  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**