

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUCOFİX 1200/400 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Asetilsistein 1200,00 mg

Doksofilin 400,00 mg

#### Yardımcı maddeler:

Monosodyum sitrat 2002,00 mg

Sodyum hidrojen karbonat 690,50 mg

Sodyum karbonat anhidrus 405,00 mg

Trisodyum sitrat anhidrus 160,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan Tablet.

Beyaz, yuvarlak, düz yüzeyli efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Asetilsistein doksofilin kombinasyonu bronşiyal astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde ve 14 yaşın üstündeki çocuklarda önerilen MUCOFİX dozu günde 1 efervesan tablettir.

##### Uygulama şekli:

MUCOFİX bir bardak suda eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. MUCOFİX, doksofilin içeriğinden dolayı böbrek hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek hastalığı olanlarda doksofilin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

#### **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.). Karaciğer hastalığı olanlarda doksofilinin de yarı ömrü uzayabileceğinden MUCOFİX dozunun azaltılması gerekebilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

7-14 yaş arası çocuklarda MUCOFİX'in bu yaş grubuna uygun dozunun (600/200 mg) kullanılması önerilir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Asetilsisteinin geriatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. MUCOFİX yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

MUCOFİX, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Asetilsitein, doksofilin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen duyarlılığı olanlarda
- Akut miyokardiyal enfarktüs
- Hipotansiyon
- Emziren annelerde

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

Asetilsistein

- Asetilsistein uygulanmasından 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 MUCOFİX 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.
- MUCOFİX daha fazla nitrojenli maddenin sağlanmasından kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsistein tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.

### Doksofilin

Hipertansiyonu, kalp hastalığı, hipoksemi, hipertiroidi, sağ ventrikül yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, peptik ülser öyküsü olanlarda ve yaşlılarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sıklıkla, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın kesilmesinden sonra plazmada ilaç önemli derecede daha uzun süre kalır.

Ksantin türevlerinin yarı ömrü, bilinen bir dizi değişkenden etkilenir. Karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, KOAH'ı olan veya eş zamanlı enfeksiyon geçiren ve diğer belirli ilaçları alan (eritromisin, troleandomisin, linkomisin ve aynı gruptan diğer antibiyotikler, allopurinol, simetidin, propranolol ve grip aşısı) hastalarda yarı ömrü uzayabilir. Bu vakalarda doksofilin dozunun azaltılması gerekebilir.

Fenitoin, diğ er antikonvülsanlar ve sigara kullanımı klerensi arttırıp yarı ömrü kısaltabilir.

Bu vakalarda doksofilin dozunun arttırılması gerekebilir.

Yukarıdaki durumlarda doksofilinin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

#### Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 27,07 mmol (622,39 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.5. Diğ er tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğ er etkileşim şekilleri

##### Asetilsistein

##### Antitüssifler:

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

##### Antibiyotikler:

Sahip olduğı 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, doksisiklin, eritromisin veya tiamfenikol ve sefuroksim ile herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

##### Diğ er ilaçlar:

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

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

Aktif kömür asetilsisteinin emilimini etkileyebileceğı için birlikte kullanımları önerilmez.

## Doksofilin

Doksofilin diğerk ksantin türevleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Ksantinler için efedrinle toksik sinerjizm belgelenmiştir. Diğerk ksantinler gibi eritromisin, troleandomisin, linkomisin, klindamisin, allopurinol, simetidin, ranitidin, propranolol ve grip aşısı ile eş zamanlı tedavi ksantinlerin hepatik klerensinin azaltarak kan seviyelerinde artışa yol açabilir. Doksofilin ile eş zamanlı olarak beta blokör kullanımı doksofilinin ve beta blokörün etkisini azaltabilmektedir. Fenitoin, diğerk antikonvülsanlar ve sigara kullanımı da doksofilinin klerensini artırıp yarı ömrünü kısaltabilir. Doksofilin serum konsantrasyonları ve bildirilen toksik olaylar arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Bu kategorideki ilaçlar yarar/risk oranına göre tercih edilecek, risk potansiyeli taşıyan ilaçlardır.

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilir.

### Gebelik dönemi

Asetilsistein ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Hayvan üreme çalışmalarında gebe hayvanlara uygulanan doksofilinin fetüs üzerine zararlı etkisinin bulunmadığı ve üreme yeteneğinin etkilemediği belirlenmiştir.

Bununla birlikte insanlarda gebelik döneminde deneyimin kısıtlı olması nedeniyle ksantinler gebe kadınlara sadece açıkça gerekli ise verilmelidir.

## **Laktasyon dönemi**

MUCOFIX doksofilin içermesi nedeniyle emziren kadınlarda kontrendikedir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

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

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **Asetilsistein**

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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, döküntü, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve hipotansiyon).

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

### **Solunum bozuklukları, göğüs 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 reaksiyonlar:**

Çok seyrek: Ateş

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

### **Doksofilin**

Ksantin uygulamasıyla ilgili görülen istenmeyen etkiler sıklığa göre aşağıda sunulmuştur:

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)

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Baş ağrısı, insomnia, uyku düzensizliği, tremor, baş dönmesi.

**Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmiyor: Kronotropik etkiler, aritmojenik etkiler, çarpıntı.

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Bilinmiyor: Astım, göğüs ağrısı.

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, şiddetli veya orta derecede şiddetli epigastrik ağrı, gastrik salgısında uyarılma.

**Psikiyatrik hastalıklar:**

Bilinmiyor: Anormal düşünceler, anksiyete, sinirlilik.

**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](http://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**

Asetilsistein oral formlarında bugüne kadar toksik bir doz aşımı görülmemiştir. Gönüllüler 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 edilmemektedir.

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.

İnsanlarda parasetamol zehirlenmesinde uygulanan intravenöz asetilsistein 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 geri dönüşü olmayan anaflaktik reaksiyonlara yol açmıştır.

**Doksofilin**

Doksofilin ile majör aritmi bildirilmemiştir, fakat ksantin bileşikleriyle doz aşımında majör kalp ritmi bozuklukları görülme olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Oral doz aşımı vuku bulması halinde hastalarda nöbetler görülebilir ve bunlar intoksikasyonun ilk belirtileri olabilir. Advers reaksiyonlar tedavinin kesilmesine neden olabilir. Hekim tarafından uygun görülürse daha düşük dozda tekrar uygulanabilir.

Spesifik bir antidotu yoktur. Kardiyosirkülator şok semptomlarının giderilmesine yönelik tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Ksantin kombinasyonları

ATC Kodu: R03DA20

**Asetilsistein**

Asetilsistein bir amino asit olan sisteinin türevidir. Asetilsistein, 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 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 radikallerinin bağlar ve muhtemel hücre hasarını önleyerek koruyucu bir etki gösterir. Önleyici tedavi olarak uygulandığında asetilsisteinin, kronik bronşitin veya kistik fibrozun bakteriyel alevlenmesinin sıklığı ve şiddetini değiştirerek koruyucu etki gösterdiği gözlenmiştir.

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 metabolitte glutatyon ile konjuge edilerek idrarla atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırsa 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 hasarını önler.

#### Doksofilin

Doksofilin, teofilinden farklı olarak teofilinin 7. pozisyonunda bir dioksalan grubu bulunan ksantin türevi yeni bir bronkodilatör ilaçtır. Etkisini teofiline benzer şekilde fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek göstermesine rağmen, onun aksine adenosin A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörlerine olan afinitesi daha düşüktür. Bu özelliği doksofilinin daha iyi bir güvenilirlik profiline sahip olmasını açıklayabilir. Doksofilinin bronkodilatör etkileri hem bronşiyal astım hem de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda gösterilmiştir. Diğer bronkodilatörlerin aksine, deneysel ve klinik araştırmalar doksofilinin direkt stimülatör etkileri olmadığını göstermiştir. Bu, bronkodilatörlerin aritmojenik etkilerinin solunum yolu hastalığı olan hastalardaki sağ kalım üzerinde oluşturabilecekleri olumsuz etkiler bakımından önemli olabilir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

#### Asetilsistein

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

## Doksofilin

Oral uygulamadan 1 saat sonra maksimum plazma seviyelerine ulaşmıştır. Mutlak biyoyararlanımı pH 7,4'te yaklaşık %62,6'dır.

Teofilin ve doksofilinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, beş gün boyunca yetişkinlere günde iki kez 400 mg doksofilin uygulanması sonucu, doksofilinin pik serum konsantrasyonu  $15,21 \pm 1,73$  mikrogram/mL, yarılanma ömrü  $7,01 \pm 0,80$  saat olmuştur.

Tekrarlı uygulama sonrasında doksofilin yaklaşık dört gün içerisinde kararlı duruma ulaşır.

## Dağılım:

### Asetilsistein

Asetilsistein 1–3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır, aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2  $\mu\text{mol/l}$  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 fetüste 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.

### Doksofilin

Beş sağlıklı gönüllüye intravenöz yoldan 100 mg doksofilin verildiğinde ilaç dağılımının iki kompartmanlı modele uyduğu görülmüştür. Dağılım fazı süresince plazma eğrisi altında kalan alan (EAA) total EAA'nın sadece ufak bir kısmını oluşturmuş, plazma klerensi biraz artmış ve 444 ml/dk ila 806 mg/dk arasında değişmiştir. Görünen dağılım hacmi yaklaşık 1 l/kg olarak bulunmuştur.

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %48'dir.

### Biyotransformasyon:

#### Asetilsistein

Karaciğerde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan sisteine, ayrıca diasetilsistine, sistine ve miks disülfidlere metabolize edilir.

#### Doksofilin

Doksofilin neredeyse tamamen karaciğerde metabolize olur (total ilaç klerensinin %90'ı). Hidroksietilteofilin, doksofilinin dolaşımında saptanabilen tek metabolitidir.

### Eliminasyon:

#### Asetilsistein

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.

#### Doksofilin

Doksofilinin yarılanma ömrü 6 saatten uzundur, bu da günde üç kere dozlamamanın etkin plazma konsantrasyonlarının sürekliliğini sağlamasına izin vermektedir.

Uzun süreli tedavi sırasında eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir, bu da dozun günde iki kere uygulanmasına olanak sağlar.

Oral yoldan verilen dozun %4'ünden azı değişmemiş halde idrarla atılır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaş:

#### Asetilsistein

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.

#### Doksofilin

Doksofilinin serum konsantrasyonları ile vücut ağırlığı, kreatinin klerensi ve yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

### Böbrek yetmezliği:

Asetilsistein

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda asetilsistein farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Doksofilin

Doksofilinin serum konsantrasyonları ile vücut ağırlığı, kreatinin klerensi ve yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

### Karaciğer yetmezliği:

Asetilsistein

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

Doksofilin

Karaciğer hastalığı olanlarda doksofillin yarı ömrünün uzayabileceği bildirilmiştir.

### Konjestif kalp yetmezliği:

Doksofilin

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın kesilmesinden sonra plazmada ilaç önemli derecede daha uzun süre kalmıştır.

## **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, herhangi bir patolojik değişiklik olmadığını göstermektedir.

Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel

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

Asetilsistein 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.

#### Doksofilin

Doksofilin serum konsantrasyonu ve toksik olgular arasında ilişki olduğuna dair kanıt bildirilmemiştir.

Farelerde, aminofilin (6-24 mg/kg, ip) ile lokomotor aktivitede doza bağlı artışlar gözlenirken, deksofilinin (6-24 mg/kg, ip) davranışlara etkisi olmamıştır. Aneztezi yapılan guinea-piglerinde, aminofilin ile karşılaştırıldığında, 10 ve 30 mg/ml olmak üzere sürekli doksofilin intravenöz infüzyonu (0,5 ml/dk) ile daha az toksik etki gözlenmiştir. Diastolik kan basıncı, konvülziyonlar için başlangıç dozu, ölüm süresi ve lethal doz üzerine etkisi aminofilinden daha geç oluşmuştur.

Hayvanlarda yürütölen üreme çalışmalarında gebe hayvanlara doksofilin uygulanmasının fetüse zarar vermediği veya üreme yeteneğinin etkilemediği görölmüştür.

Teofilinin aksine doksofilin *in vitro* veya *in vivo* olarak gastrik asit sekresyonunu etkilememektedir. Doksofilinin yan etkilerinin daha az olmasından dolayı obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde güvenilir olduğu bildirilmiiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon

Sukraloz (E 955)

Monosodyum sitrat

Sodyum hidrojen karbonat

Sodyum karbonat anhidrus

Trisodyum sitrat anhidrus

Böğürtlen aroması

Kayıtsız 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 yerde saklayınız.

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

5, 10 ve 20 efervesan tablet, strip ambalaj ve 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"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

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 482 24 78

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

233/69

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

İlk ruhsat tarihi: 26.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**