

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NAC–C 600 mg/200 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Asetilsistein	600 mg
Askorbik asit	200 mg

Yardımcı maddeler:

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

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz, yuvarlak tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NAC–C, yoğun kıvamlı balgamin atılması, azaltılması ve ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken durumlarda, bronkopulmoner hastalıklarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Başka şekilde önerilmediği durumlarda NAC–C 600 mg/200 mg efervesan tablet için öngörülen doz 14 yaş üzeri yetişkinlerde günde 1 veya 2 defa 1 efervesan tablettir.

NAC–C doktorun önerdiği sıklıkta ve süre ile kullanılmalıdır.

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

Hasta bulantı nedeniyle ilacı alamıyorsa NAC–C, nazogastrik tüple verilebilir.

Uygulama şekli:

NAC–C 600 mg/200 mg efervesan tablet yemeklerden sonra bir bardak suda eritilerek içilir.

NAC–C 600 mg/200 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 okzalat atımlı renal yetmezlik görülebilir. NAC -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.

Geriyatrik popülasyon:

Asetilsisteinin geriyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Asetilsisteine, askorbik aside veya NAC–C'nin yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.
- 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 NAC–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 uygulanmama, 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.
- NAC–C 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 asetilsistein histamin metabolizmasını etkilediği ve intolerans semptomlarına (baş ağrısı, burun akıntısının eşlik ettiği rinit, kaşıntı v.b) neden olabildiği için kullanımından kaçınılmalıdır.

Askorbik asit

- Askorbik asidin 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 gelişebildiğinden dikkatli olunmalıdır.
- Askorbik asidin yüksek dozlarının orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.
- Diyabetik 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, diyabet testi yapmadan 2-3 gün önceden askorbik asit (C vitamini) alınımı kesilmelidir.
- Yüksek dozda askorbik asidin ürik asit atılımı üzerindeki etkisinden dolayı hastalarda gut artrisine neden olabilir.
- Askorbik asidin hızla çoğalan ve geniş şekilde yayılmış tümörleri şiddetlendirebildiği düşünülmektedir.

Yardımcı madde uyarıları

- Her bir efervesan tablet 306,49 mg (13,32 mmol) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
- NAC-C aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsistein

- NAC-C antitussiflerle 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, sefiksime ve lorakarbef dışındaki antibiyotikler en az 2 saat aralıkla alınmalıdır.
- Amoksisilin, doksisisiklin, 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.

Askorbik asit

- 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 asidin yüksek dozları asidik ilaçların beklenmeyen renal tübüler reabsorpsiyonuna 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 reabsorpsiyonda 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)

Asetilsistein için özel bir önlem gerekmez.

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.

Askorbik asit plasentadan geçer. Gebelik sırasında yüksek doz alımıyla fetüs 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.

NAC-C, gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

NAC–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 NAC–C laktasyonda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Asetilsisteinin özel bir etkisi bulunmamaktadır.

Askorbik asidin ise üreme yeteneği ve fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NAC–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:

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).

Asetilsistein:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, kaşıntı, ürtiker, ekzantem, döküntü, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve tansiyon düşmesi gibi alerjik reaksiyonlar.

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne ve bronkospazm gibi reaksiyonlar (ağırlıklı olarak bronşiyal astımlı hiperreaktif bronşiyal sistemi olanlarda).

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Stomatit, 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 aşın hassasiyet sonucunda kanamalar meydana geldiği bildirilmiştir. Çeşitli araştırmalar sonucunda asetilsistein varlığında trombosit agregasyonunun azaldığı görülmüştür. Ancak bunun klinik bağıntısı henüz açıklanamamıştır.

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.

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.

Askorbik asit

Nadiren de olsa yüksek dozlarda diüretik ve/veya diyare görülebilir. Ayrıca okzalat kristalleri oluşumu da görülebilir. Böyle durumlarda C vitamini alımı kesmek yeterlidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Asetilsistein

Farmakoterapötik grubu: Mukolitik (asetilsistein) ve Askorbik Asit Kombinasyonları

ATC kodu: R05CB10

Asetilsistein, bir aminoasit olan sisteinin 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 glutasyon 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.

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 frajilitesi 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 riski de 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 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).

Dağılım:

Asetilsistein maksimum plazma konsantrasyonuna 1-3 saat sonra ulaşılır. Oysa sistein metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonu 2 mikromol/L civarındadır. Asetilsisteinin 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, diasetilsistin ve diğer karışık disüflitlere 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.

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:

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 mikromol/L). 6 mg/l'nin (35 mikromol/L) altındaki konsantrasyonlar, C vitamininin alımının her zaman yeterli miktarda olmadığını gösterir. 4 mg/L'nin (20 mikromol/L) altındaki konsantrasyonlar ise, vitamin alımının yetersiz olduğunu gösterir. Klinik skorbütte ise serum konsantrasyonları 2 mg/L'nin (10 mikromol/L) altında olmaktadır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

1 g'lık askorbik asit dozunun ağız yoluyla verilmesinden sonra yarı ömrü 13 saattir. Ana atılım böbrekler yoluyla olmaktadır. 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 doğanlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5, 6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Asetilsistein

a) Akut toksisite

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

b) Kronik toksisite:

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

c) Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel:

Asetilsisteinin mutajenik etki göstermesi 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.

Askorbik asit

Bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidrus

Sodyum hidrojen karbonat

Aspartam (E951)

PVP K-30

Sodyum klorür

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/505

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 03.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ