

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXTAL® 600 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir efervesan tablet;

Etkin madde:

Asetilsistein 600 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz (inek sütü kaynaklı) 323.34 mg

Sodyum bikarbonat 400 mg

Sukraloz 13.33 mg

Etanol 2.25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Yuvarlak, sarı-beyaz renkli her iki yüzü düz tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

EXTAL® yoğun kıvamlı balgamin 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/uygulama sıklığı ve süresi:

Başka şekilde önerilmediği durumlarda EXTAL® için öngörülen dozaj aşağıdaki şekildedir:

Mukolitik olarak kullanımı:

- 14 yaş üzeri adolesanlarda ve yetişkinlerde: Günde 1 veya 2 defa bir efervesan tablet (Günde 600 mg-1200 mg asetilsistein).
- 14 yaşından küçüklerde dozu ayarlamak için EXTAL® 200 mg Efervesan Tablet kullanılması önerilir.

6-14 yaş arası çocuklarda: Günde 400 mg asetilsistein

2-5 yaş arası çocuklarda: Günde 200-300 mg asetilsistein

Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı:

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

EXTAL® doktorun önerisi olmadan 4-5 günden fazla kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

EXTAL® yemeklerden sonra bir bardak suda eritilerek içilir.

EXTAL®'in ekspektoran etkisi sıvı alımıyla artmaktadır.

Hasta bulantı nedeniyle ilacı alamıyorsa EXTAL®, nazogastrik tüple verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği 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 popölasyon:

Asetilsisteinin geriyatrik hastalarda güvenliiliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

EXTAL® asetilsisteine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

Asetilsistein 2 yaş 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 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. Eęer kütanöz ya da mukozal değişiklikler ortaya çıkarsa zaman kaybetmeden bunun asetilsistein ile ilgisi araştırılmalı ve gerektiğinde EXTAL® 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 (Child-Pugh Sınıf C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.
- EXTAL® daha fazla nitrojenli maddenin sağlanmasıdan 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 EXTAL® histamin metabolizmasını etkilediği ve intolerans semptomlarına (baş ağrısı, burun akıntısının eşlik ettiği rinit, kaşıntı v.b.) neden olabildiği için kullanımından kaçınılmalıdır.
- Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette 323.34 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- EXTAL® her bir efervesan tablette 13.33 mg sukraloz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Bir efervesan tablet 109.46 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
- Bu tıbbi ürün az miktarda her “doz” da 100 mg dan az etanol (alkol) içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

EXTAL® antitüssiflerle kombine olarak kullanılırsa öksürük refleksinin durması ile tehlikeli bir tıkanma bulgusu oluşabilir. Bu yüzden, 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, 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.

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

Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal / fetal gelişme, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (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 geçmediği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle laktasyon döneminde asetilsistein kullanımına yarar/risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Özel bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EXTAL®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Asetilsistein kullanımına bağlı yan etkiler görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir.

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: 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 (ağır ve kronik bronşiyal astımlı hiperreaktif bronşiyal sistem hastalıkları olanlarda).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Stomatit, karın ağrısı, mide bulantısı, 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 bağlantısı henüz açıklanmamıştır.

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

Farmakoterapotik grubu: Mukolitik

ATC kodu: R05CB01

Asetilsistein, bir aminoasit olan sistein 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 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

EXTAL® (asetilsistein) mukolitik bir ilaçtır. Asetilsistein beyaz, kristal bir tozudur.

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 ulaşır. Oysa sisteinin metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 mikromol/L civarındadır. Asetilsistein 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, ayrıca di-asetilsistine ve diğer karışık disülfidlere 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:

EXTAL® doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Hayvan deneylerinde akut toksisite düşük bulunmuştur. Doz aşımı tedavisi için Bkz. bölüm 4.9.

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.

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz sitrik asit

Susuz Laktoz (inek sütü kaynaklı)

Povidon K30

Sodyum bikarbonat

Sukraloz

Polietilen glikol

Limon aroması

Etanol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

Bu ilaç son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 20 efervesan tablet, polietilen kapak polipropilen tüp içinde, karton kutuda ambalajlanmıştır.

6.6. 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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Terra İlaç ve Kimya San. ve Tic. A.Ş.

İnkilap Mah. Oruçbey Sk. Tek Merve Plaza Blok No: 2-8

İç Kapı No: 21 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/816

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 23.10.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

../../....