KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUKOLATİN® 600 mg Toz İçeren Saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Asetilsistein	600 mg

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E951)	300 mg
Sorbitol (E420)	1724,7 mg
Gün batımı sarısı (E110)	0,3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Toz içeren saşe
Sarımsı-beyaz renkli toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MUKOLATİN; 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/ uygulama sıklığı ve süresi:
Başka şekilde önerilmediği durumlarda MUKOLATİN 600 mg toz içeren saşe için öngörülen dozaj aşağıdaki şekildedir:

Mukolitik olarak kullanımı**:**

- 14 yaş üzeri adölesanlarda ve yetişkinlerde: Günde 1 veya 2 defa bir saşe (Günde 600 mg-1200 mg asetilsistein).
- 6-14 yaş arası çocuklarda: Günde 400 mg asetilsistein
- 2-5 yaş arası çocuklarda: Günde 200 mg-300 mg asetilsistein

Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı:
Yükleme dozu 140 mg/kg, idame dozu olarak 4 saatte bir 70 mg/kg (toplam 17 doz) önerilir.
Tedavi süresi aksi önerilmedikçe 4-5 günden daha uzun olmamalıdır.

Uygulama şekli:
MUKOLATİN oral kullanım içindir.

MUKOLATİN yemeklerden sonra bir bardak suda eritilerek içilir.

MUKOLATİN'in ekspektoran etkisi sıvı alımıyla artmaktadır.

İlacın hazırlanması:
Her bir poşetin içindeki ilaç, 100 ml içme suyunda karıştırılarak çözülmesi sağlanır ve oral yoldan alınır. Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır, kalan bölüm atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Klas C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü uzar ve klerens azalır.

Pediyatrik popülasyon:
14 yaşından küçük çocuklarda, 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 güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MUKOLATİN, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.
- Asetilsisteine veya ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
- Astımlı veya bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uygulama sırasında bronkospazm gelişirse asetilsistein tedavisi durdurulmalıdır.
- Özellikle tedavi başlangıcında asetilsistein uygulamasından sonra bronşiyal sekresyonlarda belirgin bir artış olabilir. Bu durumda eğer öksürük refleksi veya öksürük yeterli değilse hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Sekresyonların retansiyonundan sakınmak için postural drenaj ve trakeal vakum uygulanmalıdır.
- 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 MUKOLATİN kullanımı sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).
- 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.

- MUKOLATİN 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.
- Asetilsistein, salisilatların tayini için kullanılan kolorimetrik deney yöntemi ile etkileşime girebilir.
- Asetilsistein idrarda keton araştırılan testler ile etkileşime girebilir.

MUKOLATİN her saşe başına 300 mg aspartam içerir. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır. Fenilalaninin vücuttan düzgün şekilde dışarı atılamaması nedeniyle vücutta birikmesi ile oluşan nadir bir genetik hastalık olan fenilketonüri hastalığı olan insanlar için zararlı olabilir.

MUKOLATİN her saşe başına 1724,7 mg sorbitol içerir. Kalıtsal früktoz intoleransı (KFI) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

MUKOLATİN renklendirici olarak gün batımı sarısı içermektedir ve alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antitüssifler:
Asetilsistein ve antitüssiflerin 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:
İn vitro testler sefalosporin grubu antibiyotiklerin asetilsisteinin karıştırıldığında bir dereceye kadar inaktive olabileceğini göstermiştir. Tedbir amaçlı olarak bu ilaçlar ile asetilsistein uygulaması arasında (önce veya sonra) en az 2 saat olmalıdır.

Diğer ilaçlar:
Nitrogliserin ile asetilsisteinin eşzamanlı uygulanması, anlamlı hipotansiyona ve olası baş ağrısı başlangıcı ile birlikte temporal arter dilatasyonuna yol açar.

Nitrogliserin ve asetilsisteinin eşzamanlı uygulaması gerekiyorsa, hastalar baş ağrısı ile birlikte şiddetli hipotansiyon açısından uyarılmalı ve takip edilmelidir.

Aktif kömür asetilsisteinin etkisini azaltabilir.

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)
MUKOLATİN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Asetilsisteinin kullanımı sırasında hamile kalan kadınlarla ilgili veri bulunmamaktadır. Asetilsisteinin doğum kontrol hapları ile etkileşimi bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi
Hayvanlarda yapılan çalışmalar, 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. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Asetilsisteinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, hasta için beklenen yararlar bebeğe gelebilecek risklerden daha fazla olmadıkça MUKOLATİN laktasyonda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Asetilsisteinin fertiliteyi olumsuz etkilemesi yönünde bir sonuç tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MUKOLATİN'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 (≥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: Aşırı duyarlılık
Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipotansiyon
Çok seyrek: Hemoraji

Solunum bozuklukları, göğüs ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Dispne ve bronkospazm (özellikle bronşiyal astımla birlikte hiperreaktif bronşiyal sistemi hastalıkları olanlarda rastlanmaktadır).

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Stomatit, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve diyare
Seyrek: Dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Ürtiker, döküntü, anjiyoödem, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok seyrek: Ateş
Bilinmiyor: Yüzde ödem

Asetilsistein kullanımıyla geçici ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu) gibi şiddetli cilt reaksiyonlarının oluşumu bildirilmiştir. Bildirilen olguların çoğunda söz konusu mukokütanöz istenmeyen etkilere neden olabilen en az bir başka ilacın eşzamanlı kullanımı bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8).

Asetilsistein varlığında trombosit agregasyonunda azalma olabilir. Bunun klinik ile ilişkisi henüz belirlenememiştir.

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.

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

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 grup: Mukolitik
ATC Kodu: R05CB01
Asetilsistein bir aminoasit olan sistein türevidir. Asetilsistein mukolitik bir ajandır. Asetilsistein sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içindeki disülfit bağlarını koparark mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Solunum yollarındaki balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, su gibi akıcı hale getirir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

Asetilsistein antioksidan bir maddedir. Akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutatyon sentezini arttırır. Asetilsistein ve glutatyon 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 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Dağılım:
Asetilsistein 1-3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 mikromol/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 fetusta 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.

Biyotransformasyon:
Karaciğerde, farmakolojik olarak aktif bir metabolit olan sisteine, ayrıca diasetilsistine ve diğer

karışık disülfidlere metabolize olur.

Eliminasyon:
Asetilsistein çoğunlukla inaktif metabolitler halinde böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Asetilsisteinin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarı ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
MUKOLATİN'in 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 klirens % 30 azalır.

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

Pediyatrik hastalarda:
N-asetilsisteinin eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yeni doğmuşlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5,6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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.

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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Aspartam (E951)

Sorbitol (E420)
Gün batımı sarısı (E110)
Mandalina 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 ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, PET/alüminyum/polietilen folyodan ısıyla kapatılmış 10 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Atabay Kimya San. Ve Tic. A.Ş.
Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

223/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2010
Ruhsat yenileme tarihi: 20.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

…/…/….