

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUCOFİX 900/400 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Asetilsistein 900 mg

Doksofilin 400 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat (1900,00 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 / Karaciğer yetmezliği:

MUCOFİX daha fazla nitrojenli maddenin sağlanması için kaçınmak amacıyla karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda uygulanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Bu yaş grubuna özel kullanımı yoktur, erişkinler için önerilen dozlar kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MUCOFİX, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Asetilsistein, 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

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda MUCOFİX içeriğindeki asetilsistein azot yükünü arttırabileceğinden MUCOFİX kullanımı önerilmez.

Asetilsistein etkisiyle solunum yollarında birikmiş muköz salgılar eriyip sulanarak çoğalabilir ve ekspektorasyonda artışa neden olabilir. Öksürük refleksi yeterli değilse solunum yollarını temiz ve açık tutmaya özen gösterilmelidir.

Asetilsistein, astımı olan ve bronkospazm geçirmiş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Child-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.

Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Doksofilin

Hipertansiyonu, kalp hastalığı, hipoksemisi, 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, propanolol ve grip aşısı) hastalarda yarı ömrü uzayabilir. Bu vakalarda doksofilin dozunun azaltılması gerekebilir.

Fenitoin, diğer 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 22,61 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsistein

Antitüssiflerle kombine olarak kullanılırsa öksürük refleksinin durması ile tehlikeli bir tıkanma bulgusu oluşabilir. Bu nedenle bu tür kombinasyon tedavileri çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

İn vitro olarak asetilsistein bazı antibiyotiklerin (tetrasiklin, aminoglikozit, penisilin) etkinliğinin azalttığı gösterilmiştir; in vivo etkileşime ilişkin bilgi bulunmamasına rağmen bir önlem olarak, sefiksime ve Lorakarbef dışındaki antibiyotikler ile birlikte kullanımlarda en az 2 saat aralıkla alınmalıdır.

Nitrogliserin, asetilsistein ile birlikte uygulandığında vazodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkilerinde atış gözlenmiştir.

Parasetamol, glutatyon ve kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ile etkileşim görülebilir.

Aktif kömür, asetilsisteinin emilimin etkileyebileceği için birlikte kullanımı önerilmez.

Doksofilin

Doksofilin diğer ksantin türevleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Efedrinle toksik sinerjizm belgelenmiştir. Diğer 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 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

MUCOFİX doksofilin içermesi nedeniyle emziren kadınlarda kontraendikedir.

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

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Solunum yolu hastalıkları:

Seyrek: Dispne, bronkospazm (özellikle bronşiyal astımla birlikte hiperreaktif bronşiyal sistem hastalıkları olanlarda rastlanmaktadır).

Gastrointestinal bozukluklar:

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 aşağıdaki advers etkiler görülebilir.

Gastrointestinal bozukluklar:

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, epigastrik ağrı

Sinir sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Sefalji (baş ağrısı), insomnia, irritabilite

Kardiyovasküler bozukluklar:

Bilinmiyor: Taşikardi, ekstrasistol

Solunum sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Takipne

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Bilinmiyor: Hiperglisemi

Ürogenital bozukluklar:

Bilinmiyor: Albuminüri

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. Kardiyosirkülatör şok semptomlarının giderilmesine yönelik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Mukolitikler (asetilsistein), Ksantinler (doksofilin)

ATC Kodu:R05CB01 (Asetilsistein), R03DA11 (doksofilin)

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 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 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 glutasyon ile konjuge edilerek idrarla atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırse 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 hasarını önler.

Doksofilin

Doksofilin teofilinden yedinci pozisyonda bir dioksalan grubunun varlığıyla ayrılan yeni bir bronkodilatör ksantindir. Teofilin gibi doksofilinin de etki mekanizması fosfodiesteraz aktivitesinin inhibisyonuyla ilişkilidir. Bununla birlikte teofilinden farklı olarak, doksofilinin adenozin A₁ ve A₂ reseptörlerine affinitesi azalmış, bu da ilacın daha iyi güvenlik profiline sahip olmasını sağlamıştır.

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.

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

Dağılım ve proteinlere bağlanma:

Asetilsistein

Asetilsistein 1 – 3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır, aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 µmol/l civarındadır. Asetilsistein proteinlere %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 plaseenta ve fütüsta maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir.

İnsanlarda asetilsisteinin kan beyin engelini 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.

Metabolizma ve eliminasyon:

Asetilsistein

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

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

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

Doksofilinin yarılanma ömrü 6 saatten uzundur, bu da günde üç kere dozlamanın 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 (T1/2) % 80 uzar ve klerens % 30 azalır.

Doksofilin

Karaciğer hastalığı olanlarda doksofillin yarı ömrünün uzayabileceği bildirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Asetilsistein

Akut toksisite

Hayvan deneylerinde akut toksisite düşük bulunmuştur. Doz aşımı tedavisi için bakınız.

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.

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.

Hayvanlarda yürütülen üreme çalışmalarında gebe hayvanlara doksofilin uygulanmasının fetüse zarar vermediği veya üreme yeteneğinin etkilemediği görülmüştür

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polietilenglikol

Polivinilpirolidon

Sukraloz (E 955)

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Böğürtlen aroması

Kayısı 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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic Ltd Şti.

Florya Asfaltı Florya İş merkezi

No: 88 Blok: No:6

Bakırköy / İstanbul

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

236/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ