

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NACLIFE 600 mg oral çözelti hazırlamak için granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Asetilsistein 600 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 600 mg

Sukroz (Şeker USP) 1570 mg

Aspartam (E951) 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti hazırlamak için granül.

Sarı renkli homojen granül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NACLIFE; 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 NACLIFE 600 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül 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

14 yaşından küçüklerde dozu ayarlamak için asetilsisteinin uygun olan formlarının kullanılması önerilir.

Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı:

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi aksi önerilmedikçe 4-5 günden daha uzun olmamalıdır.
Hasta bulantı nedeniyle ilacı alamıyorsa NACLIFE, nazogastrik tüple verilebilir.

Uygulama şekli:

NACLIFE oral kullanım içindir.
NACLIFE yemeklerden sonra bir bardak suda eritilerek içilir.
NACLIFE'in ekspektoran etkisi sıvı alımıyla artmaktadır.

İlacın hazırlanması: Bir saşe içeriği su bardağı içerisine boşaltılarak üzerine yarısına dek (100 ml) içme suyu eklenir. Karıştırılarak çözünmesi sağlanır. Çözelti oral yoldan uygulanır. Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalı, kalan bölümü 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 (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

14 yaşından küçük çocuklar için asetilsisteinin uygun olan formlarının kullanılması önerilir.

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.

Geriatrik popülasyon:

Asetilsisteinin geriatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NACLIFE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

Asetilsisteine veya ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda.

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. Eğer kütanöz ya da mukozal değişiklikler ortaya çıkarsa zaman kaybetmeden bunun asetilsistein ile ilgisi araştırılmalı ve gerektiğinde NACLIFE 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 uygulanamaya, oluşturabileceği kanama riski ile parasetamole bağlı hepatotoksisite riski karşılaştırılarak karar verilmelidir.
- Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Chil-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.
- NACLIFE 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.

NACLIFE, sorbitol ve sukroz (şeker USP) içerdiğinden; nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

NACLIFE aspartam içerdiğinden fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antitüsisifler:

Asetilsistein ve antitüsisiflerin 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:

Sahip olduğu 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.

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)

NACLIFE'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 NACLIFE laktasyonda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Asetilsisteinin fertilitiyi olumsuz etkilemesi yönünde bir sonuç tespit edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Asetilsisteinin 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: 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 ve 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 hastalıklar

Çok Seyrek: Ateş

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

Süpheli 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 disülfid bağlarını kopararak 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 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 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 glutasyon ile konjuge edilerek idrarla atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırsa 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.

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 ulaşır. Aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 µmol/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.

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 2.27 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarı ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

NACLIFE'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 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 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. Fertilité, 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

Sorbitol (E420)

Sukroz (Şeker USP)

Beta karoten (% 1)

Aspartam (E951)

Portakal aroması (Orange juice 051941 APO551)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır (Bkz.Bölüm 4.5.).

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NACLIFE 3 g'lık granüle toz formu PET / Al / LDPE saşe ambalaj içinde bulunan 10, 30 ve 60 adet saşe.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467 Maslak / Sarıyer / İSTANBUL

0212 366 84 00

0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

225/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ