

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASİST® 300 mg/3 mL (% 10) solüsyon içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ampul 300 mg asetilsistein içerir.

Yardımcı maddeler:

Disodyum EDTA 3.00 mg

Sodyum hidroksit 73.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Solüsyon içeren ampul

Berrak ve renksiz veya çok hafif pembe mor yansımali çözelti ihtiva eden amber renkli cam ampul.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ASİST yoğun kıvamlı balgamın atılması, azaltılması ve ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken bronkopulmoner hastalıklarda endikedir.

Ayrıca yüksek doz parasetamol alımına bağıli olarak ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Mukolitik olarak kullanımı

• Parenteral uygulama:

ASİST derin intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanabilir.

Erişkinlerde günde 1 veya 2 kez 1 ampul, çocuklarda ise 2 eşit dozda toplam 15-30 mg/kg/gün önerilir (bkz "Uygulama şekli").

Tedavi süresi klinik gelişime göre ayarlanmalıdır.

• İnhalasyon yoluyla uygulama:

ASİST nebulize olarak basınçlı hava veya oksijen, ultrasonik nebulizer ve intermitan pozitif basınçlı solunum cihazıyla uygulanabilir.

Erişkinlerde, günde 1 veya 2 kez 1 ampul 5-10 gün süre ile nebulize edilir. Doz aralığı ve doz miktarı klinik yanıtı göre hekim tarafından yeniden düzenlenebilir.

Çocuklarda, önerilen endikasyonlarda günde 2 kez 150 mg dozunda kullanılmalıdır. Kistik fibrozisde günlük doz birkaç grama kadar çıkartılabilir.

• İntratrakeal uygulama:

Trakeostomili hastaların rutin bakımında ASİST her 1-4 saatte bir 1-2 mL trakeostomi içine uygulanabilir. Göğüs travması veya cerrahi sonrası durumlarda perkütan intratrakeal kateter ile ASİST her 1-4 saatte bir 2-4 mL uygulanabilir.

Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı

Antidot tedavisine, mümkün olan en kısa sürede 150 mg/kg yükleme dozu ile başlanmalıdır. Ardından en az 72 saat süreyle, 50 mg/kg idame dozu ile devam edilmelidir (bkz “Uygulama şekli”).

- **Yükleme dozu:**

Tedaviye 150 mg/kg yükleme dozu ile başlanmalıdır (70 kg’lık bir kişi için yaklaşık 35 ampul). Hesaplanan doz erişkinlerde en az 200 mL, çocuklarda ise 50 mL, % 5 glukoz veya % 0.9 NaCl çözeltisi ile seyreltilerek 60 dakika içinde uygulanır.

- **İdame dozu:**

Parasetamol intoksikasyonu idame tedavisi 50 mg/kg dozda (70 kg’lık bir kişi için yaklaşık 11 ampul) 4 saat ara ile 72 saat süresince yapılır. Tedavi parasetamolün kan seviyeleri azalıp, karaciğer fonksiyon testleri normale dönünceye dek sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:

Sadece parenteral uygulama, inhalasyon yolu ile uygulama ve intratrakeal uygulama içindir.

Parenteral uygulamalarda herhangi bir anafilaktik reaksiyonu önlemek için infüzyon çok yavaş uygulanmalıdır. Bu amaçla başlangıçta % 5 glukoz veya % 0.9 NaCl ile seyreltilmelidir.

Bol sıvı alımı ASİST’ in mukolitik etkisini destekler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: ASİST daha fazla nitrojenli maddenin salgılanmasından kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda uygulanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Asetilsistein 2 yaşın altındaki çocuklarda doktor kontrolünde kullanılmalıdır. ASİST ampul formu pediyatrik yaş grubuna uygun dozlarda kullanılmalıdır (bkz “Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi”).

Geriatrik popülasyon: ASİST’in yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Asetilsisteine karşı veya ilacın bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta, yaşamsal önemi olan bir endikasyon bulunmadıkça yeni doğmuşlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- 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.
- 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.
- Kullanıma hazırlanırken, özellikle atopik kişiler ve astımlı hastalar tarafından ASİST’in inhale edilmemesine dikkat edilmelidir.

- 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 ASİST kullanımı sonlandırılmalıdır.
- Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.
- ASİST daha fazla nitrojenli maddenin sağlanması için kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir
- Ampul açıldığında sülfür kokusu gelebilir, bu ürünün özelliğidir, bozulduğunu göstermez.
- Asetilsistein solüsyonu açılmış ampul içinde saklanabilir veya aerosol cihazı içinde transfer edilebilir. Bu durumda pembe renge dönüşebilir. Bu ilacın etkililik ve tolere edilebilirliğinde herhangi bir değişiklik olduğu anlamına gelmez.
- ASİST disodyum EDTA ve sodyum hidrosit içermektedir. Bu tıbbi ürün her ampul 42.34 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

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:

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, 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.

Eğer asetilsistein bronkodilatörler veya diğer ilaçlarla karıştırılarak verilecek ise derhal uygulanmalı, saklanmamalıdır.

Nitratlarla birlikte kullanımda başağrısı ve hipotansiyona neden olabilir.

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)

ASİST'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde asetilsistein kullanımı hakkında yeterli deneyim olmadığından, preparatın bu süre içerisinde kullanılması tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Asetilsisteinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçmesi nedeniyle asetilsistein laktasyon döneminde zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Oral asetilsistein uygulanan ratlarla fertilite çalışmaları, perinatal ve postnatal çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda asetilsisteinin, gonadal fonksiyonda, fertilite oranında, doğum, emzirme veya yenidoğan hayvanların gelişiminde herhangi bir bozukluğa yol açmadığı görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ASİST'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Asetilsistein kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen etkilerin organ veya sistemlere göre sıklık gruplaması aşağıdaki gibidir:

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).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan:

Alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, ekzantem, deri döküntüsü, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve hipotansiyon).

Çok seyrek:

Ateş, şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek:

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

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek:

Stomatit, mide yanması, mide bulantısı, kusma ve diyare

Ayrıca çok seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları kapsamında asetilsistein kullanımına bağlı hemoraji oluşumu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar vasıtasıyla asetilsistein varlığında trombosit agregasyonunda bir azalma olduğu doğrulanmış ancak klinik ilişki henüz açıklanmamıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Asetilsisteinin sistemik yoldan yüksek doz alınmasına ile bugüne kadar toksik aşırı doz vakası bildirilmemiştir. Topikal yoldan çok yüksek doz asetilsistein kullanımında sekresyonda artış olabilmektedir. Bu nedenle öksürük refleksi yeterli olmayan hastalarda mekanik bronşial aspirasyon gerekebilir

11.6 g asetilsistein/gün ile 3 aydan daha uzun süreli tedavilerde hiçbir yan etki gözlenmemiştir.

500 mg/kg'a kadar oral asetilsistein kullanımı ile herhangi bir intoksikasyon belirtisine rastlanmamıştır.

Semptomları:

Doz aşımı mide yanması, kusma ve diyareye yol açabilir.

Tedavi:

Semptomlara yönelik tedavi uygulanır.

İntravenöz asetilsistein tedavilerinden elde edilen deneyimlere göre asetilsisteinin insanlardaki günlük maksimum dozu 30 g' dır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Mukolitik

ATC Kodu: R05CB01

Asetilsistein doğal bir aminoasit olan L-sistein'in N-asetillenmiş türevine verilen isimdir. Asetilsistein mukolitik bir ajandır. Asetilsistein sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içindeki disülfid bağlarını kopararak mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Bu etki en iyi pH 6-8 arasında görülmektedir. Dokularda özellikle akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunur. Solunum yollarında toplanan balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, su gibi akıcı hale getirir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

Asetilsistein proteinleri depolimerize etmez, fibrin ve diğer canlı dokular üzerine etkisi yoktur. DNA üzerine etkisizdir.

Asetilsistein antioksidan bir maddedir. Asetilsistein akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır. 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 (asetaminofen) zehirlenmesinde karaciğer hasarını 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 hücre hasarını önler.

Asetilsistein özellikle kistik fibrozisli hastalarda, yenidoğanlarda mekonyum ileusunda ve erişkinlerdeki mekonyum ileusuna benzer durumlarda barsaklara lokal olarak uygulanarak tıkaçın atılmasını sağlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ağızdan inhalasyon yoluyla veya intratrakeal uygulama sonrası, uygulanan asetilsisteinin büyük kısmı mukusun yapısındaki disülfid bağları ile reaksiyona girerek sülfidril-disülfid reaksiyonu gösterir. Kalan ilaç pulmoner epitel tarafından emilir ve karaciğerde sistein olarak tespit edilebilir.

Dağılım:

Dağılım hacmi (Vd) 0.33-0.47 L/kg arasındadır ve öncelikle akciğer, böbrek ve karaciğere geçer. Ağız yoluyla uygulama sonrası kana geçen miktarın % 48'i akciğerlerde tespit edilmiştir. Asetilsistein plazma ve akciğerlerde hem serbest hem de disülfid köprüleriyle proteine geri dönüşümlü bağlanmış halde bulunur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 50'dir. Ratlarda 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 fetüsta maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. İnsanlarda asetilsisteinin kan beyin engelini geçip geçmediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır. 600 mg asetilsisteinin damar içi yoldan uygulanması sonrası ulaştığı Cmaks değeri 300 nmol/L, plazma dağılım hacmi 0.34 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 50'dir. Başlıca akciğer dokusu ve bronşiyal salgılamalar olmak üzere karaciğer ve böbreklere dağılımı iyidir.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde ilk geçişte deasetillenerek sistein açığa çıkar ve bu sistein vücutta sistein amino asidinin normal metabolik seyrine katılır. Karaciğerde ve kanda sistein artışı glutatyon artışına da neden olur. Plazma yarılanma ömrü 6 saat kadardır.

Eliminasyon:

Asetilsistein esas olarak sülfat ve taurin olarak idrar ve karaciğer yolu ile vücuttan atılır.

Doğrusal/doğrusal olmayan durum:

Asetilsisteini doğrusal/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf 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 güvenilirlik verileri

Kronik toksisite:

Çeşitli hayvan türlerinde bir yıl süreyle yapılan çalışmalarda (ratlar, köpekler) herhangi bir patolojik değişiklik görülmemiştir.

Mutajenik ve tümörojenik potansiyel:

Asetilsisteinin mutajenik etki göstermesi beklenmez. Bakteriyel organizma testlerinde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Asetilsisteinin tümörojenik potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

Reproduktif toksikoloji:

Oral asetilsistein uygulanan gebe tavşan ve ratlarda organogenez periyodu süresince embriyotoksik çalışmalar yürütülmüştür. Uygulanan dozlar tavşanlarda 250, 500 ve 750 mg/kg, ratlarda 500, 1.000 ve 2.000 mg/kg'dır. Hiçbir çalışmada deforme olmuş fetusa rastlanmamıştır.

Oral asetilsistein uygulanan ratlarla fertilité çalışmaları, perinatal ve postnatal çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda asetilsisteinin, gonadal fonksiyonda, fertilité oranında, doğum, emzirme veya yenidoğan hayvanların gelişiminde herhangi bir bozukluğa yol açmadığı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum EDTA

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Ampul parenteral uygulamadan hemen önce açılarak uygulanmalıdır. Açılmış ampul buzdolabında 24 saat süreyle saklanabilir ancak parenteral yoldan uygulanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ASİST 300 mg/3 mL (% 10) solüsyon içeren ampul 300 mg asetilsistein içeren 3 mL'lik amber renkli ampullerde bulunur. Her kutu 5-10 ampul içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Nebulizasyon ve lavaj olarak uygulanan asetilsistein demir, bakır gibi çeşitli metallerle kimyasal etkileşime girebileceğinden, aerosol cihazı cam, plastik veya paslanmaz çelik gibi etkileşime girmeyen maddeden yapılmış olmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Hüsnü Arsan İlaçları A.Ş.
34398 Maslak / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

197/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2001

Ruhsat yenileme tarihi: Bilimsel inceleme sonuçları uygun bulunmuş olup ruhsatname geçerliliğini korumaktadır.

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ