

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASİST® % 4 pediatrik kullanım için 100 mL şurup hazırlamak için 40 g granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL’de 200 mg asetilsistein içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL’de

Disodyum EDTA	0.37 mg
Sodyum metil parahidroksi benzoat (E 219)	5.17 mg
Sodyum propil parahidroksi benzoat (E 217)	1.13 mg
Sodyum sitrat dihidrat	63.33 mg
Sorbitol (E 420)	1652.67 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup hazırlamak için granül

Görünüş: Portakal ve etken maddeye ait hafif kükürt kokulu eser miktarda turuncu partiküller içeren krem beyaz granüle toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ASİST yoğun kıvamlı balgamin atılması, azaltılması ve ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken 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:

Mukolitik olarak kullanımı

Solunum yollarını ilgilendiren hastalıklarda artmış sekresyonu azaltmak ve atılımı kolaylaştırmak amacıyla;

Yaş grubu	Uygulama şekli	Her defada uygulanacak miktar	Toplam günlük doz
0 - 2 yaş	Sabah, akşam	2.5 mL (½ ölçek)	200 mg/5 mL/gün
2 – 7 yaş	Sabah, akşam	5 mL (1 ölçek)	400 mg/10 mL/gün
7 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler	Sabah, öğlen, akşam	5 mL (1 ölçek)	600 mg/15 mL/gün

Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı

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

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

Granüller yalnızca çözündürülmüş halde ve yemeklerden sonra alınmalıdır.

Bol sıvı alımı ASİST'in mukolitik etkisini destekler.

İlacın hazırlanması:

Şişeye yere kadar su doldurulur ve çalkalanır. Kendi haline bırakılır. Bir süre sonra tekrar işaretli yere kadar su doldurulur ve şişe iyice çalkalanır. Bu işlem şurup işaretli yere ulaşınca kadar tekrarlanır. Şişe içeriği tamamen çözünmelidir (ayrıca bkz. bölüm 6.6.)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: ASİST daha fazla nitrojenli maddenin sağlanmasından kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda uygulanmamalıdır (ayrıca bkz bölüm 5.2. "Hastalardaki karakteristik özellikler").

Pediyatrik popülasyon: Asetilsistein 2 yaşın altındaki çocuklarda doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

2 yaşın altındaki çocuklarda ve 2-7 yaş grubu için günlük doz 1 veya 2 eşit doz halinde kullanılmalıdır (ayrıca bkz bölüm pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi).

Asetilsistein bebeklerde ve 1 yaşın altındaki çocuklarda yalnızca hayati endikasyonlarda ve sıkı bir medikal gözlem altında uygulanabilir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Asetilsisteine veya ASİST'in diğer bileşenlerine karşı alerji varsa,
- Sorbitol ile ilgili nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olanlarda,
- Böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda 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. Astım 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.
- 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.
- İçeriğindeki sorbitolden dolayı hafif laksatif etki gösterebilir. Ayrıca, nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- ASİST sodyum metil parahidroksi benzoat, sodyum propil parahidroksi benzoat, sodyum sitrat dihidrat ve disodyum EDTA içermektedir. Her 5 mL ölçek yaklaşık 15,67 mg sodyum içerir. Bu nedenle kontrollü sodyum diyetinde olanlarda dikkatli olunmalıdır.
- İçerdiği benzoatlar nedeniyle alerjik reaksiyonlara karşı (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.
- ASİST daha fazla nitrojenli maddenin sağlanmasından kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.

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 uygulamasından kaçınılmalıdır.

- **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.

Aktif kömür asetilsisteinin emilimini etkileyebileceği için birlikte kullanımları önerilmez.

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

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)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

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

Asetilsisteinin 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

Yaygın olmayan:

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

Çok seyrek:

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, diyare ve içeriğindeki sorbitolden dolayı gastrik rahatsızlıklar meydana gelebilir.

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 oral farmasötik formları ile bugüne kadar toksik aşırı doz vakası bildirilmemiştir. 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 alınırse 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ASİST (asetilsistein) mukolitik bir ilaçtır. Eser miktarda turuncu partiküller içeren krem beyaz granüle toz halindedir.

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 plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır, aktif metabolit sisteinin plazma doruk konsantrasyonu yaklaşık 2 mikromol/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.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Asetilsistein, çoğunlukla inaktif metabolitler halinde böbrekler yolu ile vücuttan atılır.

Asetilsisteinin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2.27 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarılanma ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

Ratlarda asetilsisteinin plasentayı geçtiği ve amniyotik sıvıda bulunduğu saptanmıştır. 100 mg/kg asetilsistein oral uygulamadan 0.5, 1, 2 ve 8 saat sonra L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plaseenta ve fötüsda maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir.

İnsanlarda asetilsisteinin kan beyin engelini geçip geçmediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

ASİST' in doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Kronik karaciğer hastalığı bulunan olgularda asetilsistein farmakokinetikleri değişiklik gösterir.

Karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh C) hastalarda, asetilsistein ortalama yarı ömrü uzar ve klirensi azalır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum EDTA

Sodyum metil parahidroksi benzoat (E 219)
Sodyum propil parahidroksi benzoat (E 217)
Beta karoten (E160)
Sodyum sitrat dihidrat
Sorbitol (E420)
Portakal esansı

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Sulandırıldıktan sonra 12 gün içinde tüketilmelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında, oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mL işaretli şişelerde 2.5-5 mL işaretli kaşık ölçek ile birlikte 40 g granül ihtiva eden ambalajlarda sunulur.

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.

İlacın hazırlanması:

İlaç kullanılmadan en az yarım saat önce hazırlanmalıdır. Şişedeki işaretli yere kadar taze kaynatılmış, soğutulmuş su doldurulur ve şişe bir-iki dakika kuvvetlice çalkalanır. Kendi haline bırakılır. Yarım saat sonra tekrar işaretli yere kadar su doldurulur ve birkaç kere kuvvetlice çalkalanır. İçerik tamamen çözünmelidir. Portakal tadında yarı saydam kullanıma hazır şurup oda sıcaklığında aktivitesini 12 gün korur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Hüsnü Arsan İlaçları A.Ş.
34398 Maslak / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

172/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.01.1995

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

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-