

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASİST 200 mg/mL nebulizasyon / intratrakeal ve oral uygulama için çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mL çözelti 200 mg asetilsistein (ördek ve kaz tüyü kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler:

Disodyum EDTA	0,5 mg
Sodyum hidroksit	49,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nebulizasyon çözeltisi / oral çözelti
Berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ASİST'in inhalasyon yoluyla uygulaması, yoğun kıvamlı balgamın atılması, azaltılması ve ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken aşağıdaki gibi durumlarda kullanılır:

- Kronik bronkopulmoner hastalıklar (kronik amfizem, bronşitin eşlik ettiği amfizem, tüberküloz, bronşiektazi ve akciğer primer amiloidozu)
- Akut bronkopulmoner hastalıklar (pnömoni, bronşit, trakeobronşit)
- Kistik fibrozisin pulmoner komplikasyonları
- Trakeostomi bakımı
- Cerrahi ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar
- Anestezi sırasında
- Travma sonrası göğüs problemleri
- Mukus tıkanıklığına bağlı atelektazi
- Tanısal bronş çalışmaları (bronkogram, bronkspirometri ve bronşiyal wedge kateterizasyonu)

ASİST'in oral yoldan uygulaması, yüksek doz parasetamol alımına bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

İnhalasyon uygulaması

ASİST, inhalasyon için steril su, inhalasyon için sodyum klorür çözeltisi, enjeksiyonluk su veya enjeksiyonluk sodyum klorür ile daha düşük konsantrasyonlara seyreltilebilir.

Bu ürün herhangi bir antimikrobiyal ajan içermemektedir ve bu nedenle steril çözeltinin kontaminasyonunu en aza indirmek için dikkat edilmelidir. Eğer çözeltinin bir miktarı kullanıldıysa geri kalanı buzdolabında saklanmalı ve 96 saat içinde inhale edilmelidir.

- Nebülizasyon -yüz maskesi, ağız parçası veya trakeostomi
Her 2 ila 6 saatte bir, 1 ila 10 mL verilebilir. Çoğu hasta için önerilen doz günde 3-4 defa, 3 ila 5 mL'dir.

- Nebülizasyon-çadır, krup çadırı (Croupette)

Bazı özel durumlarda çadır veya krup çadırında nebülizasyon uygulaması gerekebilir ve bu yöntemin hastanın ihtiyaçları ile sahip olunan ekipmanlara göre kişiselleştirilmesi gereklidir. Bu uygulama yöntemi tek uygulamada 300 mL'ye ulaşacak kadar yüksek miktarlarda çözelti gerektirebilir.

Eğer bir çadır ya da krup çadırı kullanılması gerekiyorsa, önerilen doz çadırın içinde yoğun bir sis oluşturacak hacimde asetilsisteindir. Aralıklı veya sürekli uygulamalarda gecelerin de dahil edilmesi tercih edilebilir.

- Direkt instilasyon

Direkt instilasyon ile kullanımda, çözeltinin 1-2 mL'si saatte bir olacak şekilde uygulanabilir.

Trakeostomili hastaların rutin bakımında kullanılacağı zaman, çözeltinin 1-2 mL'si her 1 ila 4 saatte bir trakeostomi içine instilasyon ile verilebilir.

Asetilsistein, trakeaya küçük bir plastik kateter yerleştirilerek (lokal anestezi ve doğrudan görüş altında) bronkopulmoner ağacın belirli bir bölümüne doğrudan uygulanabilir.

Asetilsistein, perkutanöz intratrakeal kateter yoluyla da verilebilir. Çözeltinin 1 ila 2 mL'si her 1 ila 4 saatte bir şırınga ile katetere verilebilir.

- Bronkografi

Bronşiyal görüntüleme öncesinde çözeltinin 1 ila 2 mL'si 2 ya da 3 defa nebülizasyon veya intratrakeal instilasyon yoluyla uygulanabilir.

Aerosol Uygulaması

Malzemeler

Asetilsistein cam veya plastikten üretilmiş konvansiyonel nebülizatörler ile uygulanabilir. Nebülizasyon ekipmanlarında kullanılan bazı maddeler asetilsistein ile etkileşime girmektedir.

Bu maddelerden bazıları metaller (özellikle demir ve bakır) ve kauçuktur. Asetilsistein çözeltisi ile temas edecek ekipmanın belirtilen maddelerden üretilmiş olması gerekmektedir; cam, plastik, alüminyum, eloksallı alüminyum, krom kaplamalı metaller, tantal, som gümüş veya paslanmaz çelik. Gümüş temas sonrası kararabilir, bu durum ilaç etkililiği veya hasta için zararlı değildir.

Nebülizatör gazları

Çözeltinin nebülizasyonunda gerekli olan basıncın sağlanması için basınçlı gaz tankı (hava) veya hava kompresörü kullanılmalıdır. Oksijen de tercih edilebilir fakat solunum sıkıntısı veya CO₂ retansiyonu olan hastalarda önlem alınarak kullanılmalıdır.

Cihazlar

Nebülize çözelti nebülizatörden direkt olarak solunabilir. Nebülizatörler aynı zamanda plastik yüz maskelerine veya plastik ağızlıklara takılabilirler. Uygun nebülizatörler çeşitli intermittan pozitif basınçlı ventilasyon cihazıyla (IPPB) birlikte kullanılabilir. Nebülizasyon ekipmanları kullanımdan hemen sonra temizlenmelidir, aksi halde kalıntılar küçük delikleri tıkayabilir veya metal parçaları paslandırabilir.

El pompalı nebülizatörler genelde çok düşük miktarda çıkış sağladıkları için asetilsistein nebülizasyonunda rutin olarak tercih edilmemelidir. Ayrıca, bazı el kontrollü nebülizatörler inhalasyon tedavisi için optimum olan boyuttan daha büyük parçacıklar iletebilirler.

Asetilsistein, ısıtılmış (sıcak) bir nebülizatörün haznesine doğrudan yerleştirilmemelidir.

Isıtılmış bir nebülizatör, asetilsistein ayrı bir ısıtılmamış nebülizatör vasıtasıyla verildiğinde, sıcağa doymuş ortam sağlamak için nebülizasyon düzeneğinin bir parçası olabilir.

Nebülize edilmiş çözelti, doğrudan nebülizatörden solunabilir. Nebülizatörler plastik yüz maskelerine, plastik yüz çadırlarına, plastik ağızlıklara, konvansiyonel plastik oksijen çadırlarına veya baş çadırlarına takılabilir. Aralıklı pozitif basınç veren makineler (IPPB) ile uyumlu nebülizatörler de kullanılabilir.

Nebülizasyon ekipmanı kullanımdan hemen sonra temizlenmelidir, aksi takdirde kalıntılar ince delikleri tıkayabilir veya metal parçaları paslanabilir.

Uzamış nebülizasyon

Asetilsistein çözeltisinin başlangıç hacminin dörtte üçü nebülize edildiğinde, nebülizatöre bir miktar enjeksiyonluk steril su (kalan çözelti hacmine yaklaşık olarak eşit) eklenmelidir. Eklenen su, uzun süreli nebülizasyon sonrası kalan çözeltide etkin madde kalmamasını sağlayacaktır.

Geçimlilik

bk. Bölüm 6.2

Oral uygulama (parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı)

Alınan dozdan bağımsız olarak, parasetamolün aşırı dozda alımı 24 saat veya daha kısa sürede gerçekleşmiş ise en kısa sürede asetilsistein başlanmalıdır. Asetilsistein tedavisi başlamak için parasetamol düzeyi sonuçları beklenmemelidir. Şu uygulamalar önerilmektedir:

1. Mide, lavaj yöntemi veya ipeka şurubu aracılığı ile hasta kusturularak uygun şekilde temizlenmelidir. İpeka şurubu, bol miktarda su içildikten sonra 12 yaşına kadar çocuklarda 15 mL, ergen ve erişkinlerde 30 mL olacak şekilde verilmelidir. 20 dakika içinde kusma gerçekleşmez ise uygulama tekrarlanmalıdır.
2. Birden fazla ilacın aşırı dozda alımı söz konusu ise aktif karbon uygulanabilir. Eğer aktif karbon uygulaması söz konusu ise, asetilsistein tedavisi öncesi lavaj yapılmalıdır. Aktif karbon, *in vitro* koşullarda asetilsisteini adsorbe etmektedir ve insanlarda da benzer etki göstererek asetilsisteinin etkililiğini azaltması söz konusu olabilir.
3. Detoksifikasyon öncesi bazal plazma parasetamol düzeyi, SGOT (serum glutamik oksaloasetik transaminaz), SGPT (serum glutamik piruvik transaminaz), bilirubin, protrombin zamanı, kreatinin, BUN (kan üre azotu), kan şekeri ve elektrolit düzeyleri çalışılmalıdır.
4. Kilogram başına 140 mg olacak şekilde yükleme dozunda asetilsistein başlanmalıdır (oral uygulama için asetilsisteinin nasıl hazırlanacağı aşağıdaki Pozoloji Kılavuzu ve Hazırlama tablosunda yer almaktadır).
5. Detoksifikasyon öncesi plazma parasetamol düzeyine göre nihai tedaviyi belirleyiniz. Aşağıdaki tedavi modalitelerinden birini tercih ediniz.
 - A. Detoksifikasyon öncesi plazma parasetamol düzeyi toksik aralıkta ise:
Yükleme dozundan 4 saat sonra (70 mg/kg asetilsistein) olacak şekilde ilk idame dozunu uygulayınız. Sonrasında, toplamda 17 doz olacak şekilde idame dozu 4 saatlik aralıklarla tekrarlanmalıdır. Detoksifikasyon süreci boyunca hepatik ve renal fonksiyonlar, elektrolit düzeyleri takip edilmelidir.
 - B. Detoksifikasyon öncesi parasetamol düzeyi ölçülemiyorsa: A basamağını uygulayınız.
 - C. Detoksifikasyon öncesi parasetamol düzeyi toksik olmayan aralıkta ve ölçüm öncesi doz aşımının üzerinden en az 4 saat geçtiği biliniyor ise, asetilsistein uygulaması kesilmelidir.
 - D. Detoksifikasyon öncesi parasetamol düzeyi toksik olmayan aralıkta ancak oral alım zamanı 4 saatten kısa veya bilinmiyor ise:
Detoksifikasyon öncesi ölçümlerde parasetamol düzeyi doruk noktasına (oral alım sonrası 4 saatten önce doruk seviye görülmeyebilir) ulaşmamış olabileceği için, 17 dozluk detoksifikasyon tedavisinin gerekli olup olmadığının tayini için ikinci bir ölçüm yapılmalıdır.
6. Hasta, oral dozun uygulanmasını takiben bir saat içinde kusarsa, o doz tekrarlanmalıdır.
7. Hastanın oral asetilsisteini ısrarla tolere edemediği münferit durumlarda antidot, duodenal entübasyon yolu ile uygulanabilir.
8. Yukarıda belirtildiği şekilde plazma asetilsistein düzeyi potansiyel toksik aralıkta bulunuyor ise günlük olarak SGPT, SGOT, bilirubin, protrombin zamanı, kreatinin, BUN, kan şekeri ve elektrolit takibi yapılmalıdır.

Oral uygulama için asetilsisteinin hazırlanması

Oral uygulama için %20'lik çözeltinin diyet kola veya benzeri diyet meşrubatlar ile %5'lik konsantrasyona kadar sulandırılması gerekmektedir (bk. Pozoloji Kılavuzu ve Hazırlama tablosu). Eğer gastrik tüp veya Miller-Abbott tüpü ile uygulama söz konusu ise, sulandırıcı olarak su kullanılabilir. Sulandırılmış sıvılar her seferinde taze olacak şekilde hazırlanmalı ve 1 saat içinde tüketilmelidir. Açılmış ve sulandırılmamış çözelti, buzdolabında 96 saate kadar muhafaza edilebilir.

Pozoloji Kılavuzu ve Hazırlama Tablosu				
Asetilsistein yükleme dozu**				
Vücut ağırlığı (kg)	Asetilsistein (gram)	% 20 asetilsistein (mL)	Çözücünün mL'si	% 5'lik çözeltinin toplam mL'si
100 - 109	15	75	225	300
90 - 99	14	70	210	280
80 - 89	13	65	195	260
70 - 79	11	55	165	220
60 - 69	10	50	150	200
50 - 59	8	40	120	160
40 - 49	7	35	105	140
30 - 39	6	30	90	120
20 - 29	4	20	60	80
Asetilsistein idame dozu**				
100 - 109	7,5	37	113	150
90 - 99	7	35	105	140
80 - 89	6,5	33	97	130
70 - 79	5,5	28	82	110
60 - 69	5	25	75	100
50 - 59	4	20	60	80
40 - 49	3,5	18	52	70
30 - 39	3	15	45	60
20 - 29	2	10	30	40
**Eğer hasta vücut ağırlığı 20 kg'dan daha az ise (genellikle 6 yaşın altındaki çocuklar) asetilsistein dozu hesaplanmalıdır. %20'lik asetilsisteinin her mL'sinde 200 mg asetilsistein bulunur. Yükleme dozu vücut ağırlığına göre 140 mg/kg'dır. İdame dozu 70 mg/kg'dır. %20'lik asetilsisteinin her mL'sine karşılık 3 mL çözücü eklenmiştir. Çözücünün oranı azaltılmamalıdır.				

Uygulama sıklığı ve süresi:

Mukolitik olarak kullanımında tedavi süresi aksi önerilmedikçe 4-5 günden daha uzun olmamalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece inhalasyon yolu, intratrakeal ve oral uygulama (parasetamol zehirlenmelerinde) içindir. PARENTERAL OLARAK UYGULANMAMALIDIR.

Bol sıvı alımı ASİST'in mukolitik etkisini destekler.

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 klirens azalır (bk. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Asetilsistein 2 yaştan altındaki çocuklarda doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Asetilsisteinin geriatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

ASİST aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

Asetilsisteine veya ilacın bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine 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, gerekirse mekanik emme ile hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir.
- Yabancı cisme veya lokal birikime bağlı mekanik bir blok oluşmuşsa, hava yolları bronkoskopi eşliğinde veya bronkoskopi olmaksızın endotrakeal aspirasyonla temizlenmelidir.
- Asetilsistein tedavisi alan astımlı hastalar dikkatle izlenmelidir. Bronkospazmı olan hastaların çoğu nebulizasyon yolu ile verilen bir bronkodilatatör kullanarak hızla rahatlar. Bronkospazm ilerlerse, ilaç kullanımı derhal durdurulmalıdır.
- Parasetamol intoksikasyonu nedeni ile oral asetilsistein kullanan hastalarda seyrek olarak jeneralize ürtiker gözlenmiştir. Böyle bir durumda veya diğer alerjik semptomlar geliştiğinde, mutlaka gerekmedikçe asetilsistein tedavisi durdurulmalı ve alerjik semptomlar başka tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınmalıdır.
- Karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopati ortaya çıkarsa, azotlu maddelerin daha fazla uygulanmasını önlemek için asetilsistein tedavisi kesilmelidir. Asetilsisteinin karaciğer yetmezliğini etkilediğini gösteren hiçbir veri yoktur, ancak teorik olarak bu olasılık vardır.
- Zaman zaman şiddetli ve inatçı bir kusma akut parasetamol doz aşımının bir belirtisi olarak ortaya çıkar. Oral asetilsistein ile tedavi kusmayı şiddetlendirebilir. Uygulanacak asetilsisteinin seyreltilmesi, kusmayı şiddetlendirme ihtimalini azaltır (bk. Bölüm 4.2)

- Gastrik hemoraji riski taşıyan hastalar (özofagus varisleri, peptik ülser vb) hepatik toksisite gelişme riski ile üst gastrointestinal hemoraji gelişme riski açısından değerlendirilmeli ve buna göre asetilsistein tedavisi uygulanmalıdır.
- N-asetilsistein tedavisi ile ilişkili olarak hemostatik parametrelerde değişiklikler gözlenmiştir; bazen protrombin zamanında azalmaya yol açarken, çoğu kez protrombin zamanında küçük bir artışa yol açmıştır. Protrombin zamanı 1,5'i aşarsa vitamin K veya protrombin zamanı 3'ü aşarsa taze donmuş plazma uygulanmalıdır.

Asetilsistein uygulaması esnasında hasta, kısa sürede belirginleşen ve hoş olmayan bir koku duyabilir.

Kullanılan yüz maskesi sebebiyle nebulizasyon sonrası yüzde yapışkanlık hissi oluşabilir. Su ile yıkamakla bu durum giderilebilir.

Bazı şartlar altında, açılmış bulunan asetilsistein çözeltisinde renk değişikliği meydana gelebilir. Hafif morumsu renk, asetilsisteinin mukolitik etkililiğini ve güvenliğini etkilemeyen bir kimyasal reaksiyonun neticesinde ortaya çıkmaktadır.

Asetilsistein solüsyonunun kuru hava ile sürekli nebulizasyonu, çözücünün buharlaşması sebebiyle nebulizatörde bulunan ilaç konsantrasyonunun artmasına sebep olur. İlacın aşırı konsantre hale gelmesi, nebulizasyon sürecini etkileyerek ilacın verimli şekilde iletilmesini engeller. Bu durumu önlemek adına çözelti, steril enjeksiyonluk su ile seyreltilebilir.

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 28,46 mg 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

Asetilsisteinin nebulizatörde diğer ilaçlarla karıştırılması sonrası stabilitesi ve güvenliliği hakkında veri mevcut değildir.

İlaç-Laboratuvar etkileşimleri

Asetilsistein idrarda keton araştırması için kullanılan reaktif dipstick testlerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

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.

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.

Nitratlarla birlikte kullanımda başağrısı ve hipotansiyona neden olabilir.

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)

ASİST'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. 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 (bk. 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 ilacın kullanımı sırasında veya kullanımından hemen sonra emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Asetilsisteinin fertilitayı olumsuz etkilemesi yönünde bir sonuç tespit edilmemiştir (bk. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ASİST'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 ($\geq 1/10$); 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, egzantem, 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.

Asetilsistein kullanan hastalarda trakeal ve bronşiyal yollarda iritasyon ve hemoptizi bildirilmesine rağmen, bu tür bulgular bronkopulmoner hastalığı olanlarda yaygın olmayan sıklıkta görülmekte ve nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

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'ne (TÜFAM) 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 sistemik yoldan yüksek doz alımıyla ilgili 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 bronşiyal aspirasyon gerekebilir.

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 balgamin 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 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 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 metabolit de 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.

Asetilsistein özellikle kistik fibrozisli hastalarda, yenidoğanlarda mekonyum ileusunda ve erişkinlerdeki mekonyum ileusuna benzer durumlarda bağırsaklara 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.

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.

600 mg asetilsisteinin damar içi yoldan uygulanması sonrası ulaştığı C_{maks} 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, 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:

ASİST'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 güvenlik 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 plaseenta ve fetüste annenin plazma konsantrasyonunun üzerindedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum EDTA

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Asetilsisteinin direkt instilasyon, topikal uygulama veya nebulizasyon yoluyla eş zamanlı olarak uygulanan bazı diğer ilaçlarla fiziksel ve kimyasal geçimliliği incelenmiştir.

Asetilsistein bazı antibiyotiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Örneğin, tetrasiklin hidroklorür, oksitetrasiklin hidroklorür ve eritromisin laktobiyonatin aynı çözelti içinde karıştırıldığında geçimsiz oldukları gözlenmiştir. Bu etkin maddelerin kullanılması gerekiyorsa, ayrı çözeltiler halinde uygulanabilir.

Aşağıdaki bilgiler, asetilsisteinin diğer ilaçlarla kombinasyonu için bir öneri olarak yorumlanmamalıdır. Yapılan kısa süreli, geçimlilik çalışmalarına dayanan aşağıdaki tablonun verileri hiçbir geçimsizlik olmayacağına dair bir garanti sunmamaktadır. Bu tablonun sadece hazırlanacak karışımlar için bir rehber olarak hizmet etmesi amaçlanmıştır.

Bir karışım hazırlanması tavsiye edilirse, hazırlandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Kullanılmayan karışımlar saklanmamalıdır.

IN VITRO ASETILSISTEIN GEÇİMLİLİK TESTLERİ ¹			
Ürün ve/veya etkin madde	Geçimlilik ölçütü	Test edilen oranlar ⁶	
		Asetilsistein	Ürün veya etkin madde
<u>Anestezik Gazlar</u>			
Halotan	Geçimli	%20	Sınırsız
Nitröz Oksid	Geçimli	%20	Sınırsız
<u>Lokal anestezikler</u>			

Kokain HCl	Geçimli	%10	%5
Lidokain HCl	Geçimli	%10	%2
Tetrakain HCl	Geçimli	%10	%1
Antibakteriyeller (Her antibiyotığın parenteral formu kullanılmıştır)			
Basitrasin ^{2,3}	Geçimli	%10	5 000 U/mL
Kloramfenikol sodyum	Geçimli	%20	20 mg/mL
Karbenisilin disodyum ²	Geçimli	%10	125 mg/mL
Gentamisin sulfat ²	Geçimli	%10	20 mg/mL
Kanamisin sulfat ²	Geçimli	%10	167 mg/mL
(bir kerede karıştırıp kullanın)	Geçimli	%17	85 mg/mL
Linkomisin HCl ²	Geçimli	%10	150 mg/mL
Neomisin sulfat ²	Geçimli	%10	100 mg/mL
Novobiosin sodyum ²	Geçimli	%10	25 mg/mL
Penisilin G potasyum ²	Geçimli	%10	25 000 U/mL
(bir kerede karıştırıp kullanın)	Geçimli	%10	100 000 U/mL
Polimiksin B sulfat ²	Geçimli	%10	50 000 U/mL
Sefalotin sodyum	Geçimli	%10	110 mg/mL
Kolistimetat sodyum ²	Geçimli	%10	37,5 mg/mL
Vankomisin HCl ²	Geçimli	%10	25 mg/mL
Amfoterisin B	Geçimsiz	%4 ila %15	1 ila 4 mg/mL
Klortetrasiklin HCl ²	Geçimsiz	%10	12,5 mg/mL
Eritromisin laktobionat	Geçimsiz	%10	15 mg/mL
Oksitetrasiklin HCl	Geçimsiz	%10	12,5 mg/mL
Ampisilin sodyum	Geçimsiz	%10	50 mg/mL
Tetrasiklin HCl	Geçimsiz	%10	12,5 mg/mL
Bronkodilatatörler			
İzoproterenol HCl ²	Geçimli	%3	%0,5
İzoproterenol HCl ²	Geçimli	%10	%0,05
İzoproterenol HCl ²	Geçimli	%20	%0,05
İzoproterenol HCl	Geçimli	%13,3 (2 parça)	%0,33 (1 parça)
İzoetarın HCl	Geçimli	%13,3 (2 parça)	(1 parça)
Epinefrin HCl	Geçimli	%13,3 (2 parça)	%0,3 (1 parça)
Kontrast madde			
İyotlu yağ	Geçimsiz	%20/20 mL	%40/10 mL
Dekonjestanlar			
Fenilefrin HCl ²	Geçimli	%3	%0,25
Fenilefrin HCl	Geçimli	%13,3 (2 parça)	0.17% (1 parça)
Enzimler			
Kimotripsin	Geçimsiz	%5	400 γ/mL
Tripsin	Geçimsiz	%5	400 γ/mL
Cözücüler			
Alkol	Geçimli	%12	%10 ila %20
Propilen glikol	Geçimli	%3	%10
Steroidler			
Deksametazon sodyum fosfat	Geçimli	%16	0,8 mg/mL
Prednizolon sodyum fosfat ⁵	Geçimli	%16,7	3,3 mg/mL
Diğer etkin maddeler			

Hidrojen peroksit	Geçimsiz	(tüm oranlar)	
Sodyum bikarbonat	Geçimli	%20 (1 parça)	%4,2 (1 parça)
1. Geçimsizliğin ölçütü; karışımda bir çökeltinin oluşması, berraklıkta bir değişiklik olması, ürünlerin birbirlerine karışmaması veya karışımdaki ürün veya etkin maddenin veya asetilsistein etkinliğinin hızla kaybolması. Geçimliliğin ölçütü; bir kontrol çözeltisi ile karşılaştırıldığında, karışımdaki ürün veya etkin maddelerde önemli bir fiziksel değişiklik olmaması ve bir kimyasal geçimsizlik beklenmemesi. Tüm karışımlar, kısa süreli kimyasal geçimlilik açısından test edilmiştir. 2. Ürün veya etkin maddenin içindeki aktif bileşenler de karıştırıldıktan sonra test edilmiştir. Bazı karışımlarda gelişen minör fiziksel değişiklikler, geçimsizlik olarak değerlendirilmek için yetersiz kabul edildi. Bunlar dipnot 3, 4 ve 5'te listelenmiştir. 3. Oda sıcaklığında 24 saat bekletildikten sonra güçlü bir koku gelişmiştir. 4. Karışım, ürün veya etkin madde kontrol çözeltisinden biraz daha koyu sarı bir tondaydı. 5. Oda sıcaklığında 24 saat bekletildikten sonra açık taba rengi bir renk oluştu. 6. Girdiler nihai konsantrasyonlardır. Parantez içindeki değerler, asetilsistein çözelti hacimlerini test çözeltilerinin hacmiyle ilişkilendirmektedir.			

6.3 Raf ömrü

18 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Donmaktan koruyunuz.

Flakonlar açıldıktan sonra 2-8°C'de (buzdolabında) saklanması koşulu ile 96 saat içinde kullanılmalıdır. Hazırlanan seyreltik çözeltiyi 1 saat içerisinde kullanınız.

Bu ürün herhangi bir antimikrobiyal ajan içermemektedir ve bu nedenle steril çözeltinin kontaminasyonunu en aza indirmek için dikkat edilmelidir. Eğer çözeltinin bir miktarı kullanıldıysa geri kalanı buzdolabında saklanmalı ve 96 saat içinde inhale edilmelidir.

Açıldıktan sonra renginde değişiklik olabilir. Bu durum ilacın etkinliğini değiştirmez.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 5 mL çözelti içeren 10 adet beyaz, polipropilen flip-off kapak ve kauçuk tıpalı şeffaf, Tip I cam flakon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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.

Nebülizasyon 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 İLAÇLARI A. Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI) 2025/634

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ