

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASİST 200 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Asetilsistein (ördek, kaz tüyü kaynaklı) 200 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat 1,564 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Opak beyaz kapsüllerde hafif karakteristik kükürt kokulu beyaz toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

ASİST; yoğun kıvamlı balgamın 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:

12 yaş ve üzerindeki erişkinlerde başka şekilde önerilmediği durumlarda ASİST 200 mg kapsül için öngörülen dozaj aşağıdaki şekildedir:

##### Mukolitik olarak kullanımı:

Solunum yollarını ilgilendiren hastalıklarda artmış sekresyonu azaltmak ve atılımı kolaylaştırmak amacıyla 600 mg'lık toplam günlük doz, 3 eşit dozda (sabah, öğle, akşam 1 kapsül) veya tek dozda (akşamları 3 kapsül birden) uygulanır.

##### 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 ASİST, nazogastrik tüple verilebilir.

**Uygulama şekli:**

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

ASİST yemeklerden sonra yeterli miktarda su ile alınır.

Bol sıvı alımı ASİST'in mukolitik etkisini destekler.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Veri bulunmamaktadır.

**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:**

12 yaşından küçük çocuklarda bu formun kullanılması önerilmez.

12 yaşından küçüklerde dozu ayarlamak için doktor kontrolünde ASİST'in uygun olan formlarının kullanılması önerilir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Asetilsisteinin geriyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

ASİST aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

Asetilsisteine veya ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- Astımlı veya bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uygulama sırasında bronkospazm gelişirse asetilsistein tedavisi durdurulmalıdır.
- Özellikle tedavi başlangıcında asetilsistein uygulamasından sonra bronşiyal sekresyonlarda belirgin bir artış olabilir. Bu durumda eğer öksürük refleksi veya öksürük yeterli değilse hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Sekresyonların retansiyonundan sakınmak için postural drenaj ve trakeal vakum uygulanmalıdır.
- 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 kullanımını sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8.).

- 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.
- Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Child-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.
- ASİST daha fazla nitrojenli maddenin sağlanmasıdan kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.
- Asetilsistein, salisilatların tayini için kullanılan kolorimetrik deney yöntemi ile etkileşime girebilir.
- Asetilsistein idrarda keton araştırılan testler ile etkileşime girebilir.

ASİST her bir kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **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:

*In vitro* testler sefalosporin grubu antibiyotiklerin asetilsisteinin karıştırıldığında bir dereceye kadar inaktive olabileceğini göstermiştir. Tedbir amaçlı olarak bu ilaçlar ile asetilsistein uygulaması arasında (önce veya sonra) en az 2 saat olmalıdır.

Diğer ilaçlar:

Nitrogliserin ile asetilsisteinin eşzamanlı uygulanması, anlamlı hipotansiyona ve olası baş ağrısı başlangıcı ile birlikte temporal arter dilatasyonuna yol açar.

Nitrogliserin ve asetilsisteinin eşzamanlı uygulaması gerekiyorsa, hastalar baş ağrısı ile birlikte şiddetli hipotansiyon açısından uyarılmalı ve takip edilmelidir.

Aktif kömür asetilsisteinin etkisini azaltabilir.

#### **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. 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 ASİST laktasyonda kullanılmamalıdır.

### Üreme yeteneği/Fertilite

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

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ASİST 200 mg Kapsül'ün araç ve makine kullanıma 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: Aşırı duyarlılık

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Tinnitus

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Taşikardi

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Hemoraji

**Solunum bozuklukları, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

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

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Stomatit, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve diyare

Seyrek: Dispepsi

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ürtiker, döküntü, anjiyoödem, kaşıntı

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok seyrek: Ateş

Bilinmeyen: Yüzde ödem

Asetilsistein kullanımıyla geçici ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu) gibi şiddetli cilt reaksiyonlarının oluşumu bildirilmiştir. Bildirilen olguların çoğunda söz konusu mukokütanöz istenmeyen etkilere neden olabilen en az bir başka ilacın eşzamanlı kullanımı bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8).

Asetilsistein varlığında trombosit agregasyonunda azalma olabilir. Bunun klinik ile ilişkisi henüz belirlenmemiştir.

**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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 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 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 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 ulaşılır. Aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 mikromol/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 fetusta 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 1 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarı ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

#### Doğrusal/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 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**

Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum lauril sülfat

Etil selüloz

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, 20 ve 30 kapsüllük PVC/Al folyo blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

#### **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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş.  
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184  
34440 Beyoğlu-İSTANBUL  
Tel: +90 (212) 365 15 00  
Faks: +90 (212) 276 29 19

### **8. RUHSAT NUMARASI**

172/58

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.01.1995  
Ruhsat yenileme tarihi: 24.05.2017

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**