ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДВАЦЕ ЛОНГ ГАРЯЧИЙ НАПІЙ

(DVATSE LONG HOT DRINK)

Склад:

діюча речовина: acetylcysteine;

1 саше містить ацетилцистеїну 600 мг;

допоміжні речовини: сорбітол (Е 420), ацесульфам калію, ароматизатор апельсиновий.

Лікарська форма. Гранули для орального розчину.

Основні фізико-хімічні властивості: гранули або порошок від білого до світло-жовтого кольору зі специфічним запахом. Можлива наявність агломератів, що легко розпадаються.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Ацетилцестеїн. Код АТХ R05C B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

N-ацетил-L-цистеїн (АЦ) чинить виражену муколітичну дію на слизовий і слизисто-гнійний секрети завдяки деполімеризації мукопротеїнових комплексів і нуклеїнових кислот, які надають в’язкості гіаліновому і гнійному компонентам мокротиння та іншим секретам. Додаткові властивості: зниження індукованої гіперплазії мукоцитів, підвищення вироблення сурфактанта за рахунок стимуляції пневмоцитів типу II, стимуляція активності мукоциліарного апарату, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу.

АЦ також чинить пряму антиоксидантну дію завдяки впливу нуклеофільної вільної тіольної групи (SH), яка здатна безпосередньо взаємодіяти з електрофільними групами окисних радикалів. Особливо цікавий той факт, що АЦ запобігає інактивації а-1-антитрипсину − ферменту, який інгібує еластазу, хлорноватистою кислотою (HOCl) − сильним окиснювачем, що виробляється мієлопероксидазою активних фагоцитів.

Крім того, молекулярна структура АЦ дає йому можливість легко проникати крізь клітинні мембрани. Усередині клітини АЦ деацетилюється з утворенням L-цистеїну, незамінної амінокислоти для синтезу глютатіону. Додатково до цього АЦ, який є прекурсором глютатіону,

виявляє непрямий антиоксидантний ефект. Глютатіон є високоактивним трипептидом, поширеним у різних тканинах тварин і незамінним для збереження функціональної здатності клітини та її морфологічної цілісності. Фактично він є частиною найважливішого внутрішньоклітинного механізму захисту від окисних радикалів, як екзо-, так і ендогенних, і деяких цитотоксичних речовин, включаючи парацетамол.

Парацетамол чинить цитотоксичну дію шляхом швидкого зниження вмісту глютатіону. АЦ відіграє першорядну роль у збереженні адекватного рівня глютатіону, чим і посилює клітинний захист. Внаслідок цього АЦ являє собою специфічний антидот при отруєнні парацетамолом.

У пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) прийом 1200 мг АЦ на добу протягом 6 тижнів призводив до значного підвищення об'єму вдиху і форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), можливо, внаслідок зменшення повітряного захоплення.

У пацієнтів з ідіопатичним фіброзом легенів (ІФЛ) застосування ацетилцистеїну перорально по 600 мг 3 рази на добу протягом одного року у поєднанні зі стандартною терапією ІФЛ (преднізолон і азатіоприн) сприяло збереженню життєвої ємності легенів (ЖЄЛ) і дифузної здатності легенів, виміряної методом одиночного вдиху окису вуглецю.

У формі інгаляційної терапії протягом одного року АЦ сприяв зниженню інтенсивності прогресування захворювання у хворих з ІФЛ.

При застосуванні в дуже високих дозах (до 3000 мг щодня протягом 4 тижнів) хворим на муковісцидоз АЦ не чинив значної токсичної дії.

Антиоксидантна ефективність АЦ пов'язана з вираженим зниженням активності еластази в мокротинні, що є найзначнішим показником функції легенів у хворих на муковісцидоз. Окрім цього, на тлі лікування відзначалося зниження кількості нейтрофілів у дихальних шляхах, а також кількості нейтрофілів, які активно виділяють багаті еластазою гранули.

Фармакокінетика.

Абсорбція

У людини після перорального прийому ацетилцистеїн повністю абсорбується. Через метаболізм у стінках кишечнику та ефект першого проходження біодоступність ацетилцистеїну при пероральному прийомі дуже низька (приблизно 10 %). Для різних лікарських форм відмінностей не виявлено. У пацієнтів із різними дихальними і серцевими захворюваннями максимальна концентрація АЦ у плазмі крові досягається через 1–3 години після прийому і залишається високою протягом 24 годин.

Розподіл

Ацетилцистеїн розподіляється в організмі як у незміненому вигляді (20 %), так і у вигляді метаболітів (активних) (80 %), при цьому він виявляється переважно у печінці, нирках, легенях і бронхіальному секреті. Об'єм розподілу АЦ становить від 0,33 до 0,47 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 50 % через 4 години після прийому і зменшується до 20 % через 12 годин.

Метаболізм і виведення

Після перорального прийому АЦ швидко і екстенсивно метаболізується у стінках кишечнику і печінки. Утворений метаболіт, цистеїн, розглядають як активний. Далі ацетилцистеїн і цистеїн метаболізуються одним і тим самим шляхом. Приблизно 30 % дози виводиться нирками. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) АЦ становить 6,25 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння.

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до ацетилцистеїну або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча, тяжке загострення бронхіальної астми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується розчинення в одній склянці ацетилцистеїну з іншими лікарськими засобами.

Дослідження взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Застосування разом з ацетилцистеїном протикашльових засобів може посилити застій мокротиння через пригнічення кашльового рефлексу.

Активоване вугілля знижує ефективність ацетилцистеїну.

При одночасному застосуванні з такими антибіотиками як *тетрацикліни* (за винятком доксицикліну), *ампіцилін, амфотерицин В, цефалоспорини, аміноглікозиди* можлива їхня взаємодія з тіоловою групою ацетилцистеїну, що призводить до зниження активності обох лікарських засобів. Тому інтервал між застосуванням цих лікарських засобів має становити не менше 2 годин. Це не стосується *цефіксиму* та *лоракарбефу*.

При одночасному прийомі *нітрогліцерину* та ацетилцистеїну виявлено значну гіпотензію і розширення скроневої артерії. При необхідності одночасного застосування нітрогліцерину та ацетилцистеїну у пацієнтів слід контролювати гіпотензію, яка може мати тяжкий характер, також необхідно враховувати можливість виникнення головного болю.

Зафіксовано синергізм ацетилцистеїну з *бронхолітиками*.

Ацетилцистеїн може бути донором цистеїну та підвищувати рівень глутатіону, який сприяє детоксикації вільних радикалів кисню та певних токсичних речовин в організмі.

Ацетилцистеїн зменшує гепатотоксичну дію *парацетамолу*.

Вплив на лабораторні дослідження

Ацетилцистеїн може впливати на колориметричне дослідження саліцилатів та на визначення кетонових тіл у сечі.

Особливості застосування.

Є окремі повідомлення про тяжкі реакції з боку шкіри (синдром Стівенса–Джонсона і синдром Лайєлла) при прийомі ацетилцистеїну, тому у разі виникнення змін з боку шкіри або слизових оболонок слід негайно припинити застосування препарату і проконсультуватися з лікарем щодо подальшого його прийому.

Слід з обережністю призначати ацетилцистеїн хворим на бронхіальну астму через можливий розвиток бронхоспазму. У разі виникнення бронхоспазму лікування ацетилцистеїном слід негайно припинити.

Рекомендується з обережністю приймати препарат пацієнтам із виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, особливо у разі супутнього прийому інших лікарських засобів, що подразнюють слизову оболонку шлунка.

Пацієнтам із захворюваннями печінки або нирок ацетилцистеїн слід призначати з обережністю для уникнення накопичення азотовмісних речовин в організмі.

Ацетилцистеїн впливає на метаболізм гістаміну, тому не слід застосовувати його протягом тривалого часу пацієнтам із непереносимістю гістаміну, оскільки це може призвести до появи симптомів непереносимості (головний біль, вазомоторний риніт, свербіж).

Застосування ацетилцистеїну, здебільшого на початку лікування, може спричинити розрідження бронхіального секрету і збільшити його об’єм. Якщо пацієнт не здатний ефективно відкашлювати мокротиння, необхідні постуральний дренаж і бронхоаспірація.

Муколітичні засоби можуть спричиняти бронхіальну обструкцію у дітей віком до 2 років. Внаслідок фізіологічних особливостей дихальної системи у дітей цієї вікової групи здатність очищення секреції дихальних шляхів обмежена. Тому муколітики не слід застосовувати дітям віком до 2 років.

Легкий сірчаний запах не є ознакою зміни препарату, а є специфічним для діючої речовини.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить сорбітол, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози цей лікарський засіб приймати не слід.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічні дані про застосування ацетилцистеїну вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямого чи непрямого негативного впливу на вагітність, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток.

Період годування груддю

Інформація про проникнення ацетилцистеїну в грудне молоко відсутня.

Застосовувати лікарський засіб у період вагітності або годування груддю слід тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає підтвердження, що ацетилцистеїн впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти віком від 12 років

Призначати по 600 мг 1 раз на добу.

Лікарський засіб рекомендується приймати після їди.

Вміст пакетика розчинити при помішуванні в ½ склянки холодної води, потім долити гарячу, але не киплячу воду до повної склянки. Випити розчин після охолодження до прийнятної температури, але не пізніше ніж через 30 хвилин після приготування. Послідовність розчинення порошку (спочатку додавати холодну воду, а потім гарячу) не має змінюватися.

При розчиненні ацетилцистеїну необхідно користуватися скляним посудом, уникати контакту з металевими та гумовими поверхнями.

Додаткове вживання рідини посилює муколітичний ефект препарату.

Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально, залежно від характеру захворювання. При гострих неускладнених захворюваннях ацетилцистеїн застосовувати 4–5 днів.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Немає даних про випадки передозування при пероральному застосуванні ацетилцистеїну.

Дорослі добровольці приймали 11,6 г ацетилцистеїну на добу протягом трьох місяців без виникнення будь-яких серйозних побічних ефектів.

Ацетилцистеїн при застосуванні в дозі 500 мг/кг/добу не спричиняє передозування.

Симптоми.

Передозування може проявлятися шлунково-кишковими симптомами, такими як нудота, блювання та діарея. У дітей є ризик гіперсекреції.

Лікування.

Специфічного антидоту при отруєнні ацетилцистеїном немає, терапія симптоматична.

Побічні реакції.

Далі представлено побічні реакції після застосування ацетилцистеїну для прийому внутрішньо.

Усі побічні реакції наведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – дзвін у вухах.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко – диспное, бронхоспазм (переважно у пацієнтів із гіперреактивністю бронхіальної системи, що асоціюється з бронхіальною астмою); частота невідома – ринорея.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – печія, стоматит, абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея; рідко − диспепсія; частота невідома – неприємний запах з рота.

З боку нервової системи: нечасто – головний біль.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – тахікардія, зниження артеріального тиску; дуже рідко − геморагії.

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома – анемія.

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість; дуже рідко − анафілактичний шок, анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, кропив’янка, екзантема, висипання, ангіоневротичний набряк (набряк Квінке); частота невідома − екзема.

Загальні розлади: нечасто – гіпертермія; частота невідома − набряк обличчя.

У дуже рідкісних випадках у зв’язку з прийомом ацетилцистеїну повідомляли про тяжкі реакції з боку шкіри (наприклад, синдром Стівенса−Джонсона і синдром Лайєлла).

У більшості випадків як мінімум ще один лікарський засіб може з більшою імовірністю бути причиною появи шкірно-слизового синдрому. При появі будь-яких нових змін на шкірі або слизових оболонках потрібно негайно відмінити прийом ацетилцистеїну та звернутися до лікаря.

При застосуванні ацетилцистеїну дуже рідко повідомляли про виникнення кровотеч, що

найчастіше за все були пов’язані з розвитком реакцій гіперчутливості.

Зафіксовано випадки зниження агрегації тромбоцитів, однак клінічного підтвердження цьому немає.

_

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не слід змішувати антибіотики та ацетилцистеїн перед прийомом через можливість *in vitro* інактивації антибіотиків (переважно β-лактамних антибіотиків).

Упаковка.

По 600 мг/3 г у саше, по 6 саше в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.