

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**РАПИРА® ЕФЕРТАБ 600**

**(RAPIRA EFFERTAB 600)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* acetylcysteine;

1 таблетка містить ацетилцистеїну 600 мг;

*допоміжні речовини:* кислота лимонна безводна, мальтодекстрин, натрію гідрокарбонат, апельсиновий ароматизатор, лейцин, сахарин натрію.

**Лікарська форма.** Таблетки шипучі.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею.

**Фармакотерапевтична група.** Муколітичні засоби. Код АТХ R05C B01.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Н-ацетил-L-цистеїн (АЦ) чинить виражену муколітичну дію на слизовий і слизисто-гнійний секрет за рахунок деполімеризації мукопротеїнових комплексів і нуклеїнових кислот, які підвищують в'язкість склоподібного і гнійного компонентів мокротиння та інших секретів. Додаткові властивості: зниження індукованої гіперплазії мукоцитів, підвищення вироблення сурфактанта за рахунок стимуляції пневмоцитів типу II, стимуляція активності мукоциліарного апарату, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу.

Н-ацетил-L-цистеїн також чинить пряму антиоксидантну дію за рахунок наявності нуклеофільної вільної тіольної групи (SH), яка здатна безпосередньо взаємодіяти з електрофільними групами окисних радикалів. Особливо цікавий той факт, що АЦ запобігає інактивації  $\alpha$ -1-антитрипсину — ферменту, який інгібує еластазу, гіпохлоритною кислотою (HOCl) — сильним окислювачем, що виробляється мієлопероксидазою активних фагоцитів.

Крім того, молекулярна структура АЦ дає йому можливість легко проникати через клітинні мембрани. У середині клітини АЦ деацетилюється з утворенням L-цистеїну, незамінної амінокислоти для синтезу глутатіону. На додаток до цього АЦ, який є прекурсором глутатіону,

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

Парацетамол чинить цитотоксичну дію шляхом прогресуючого зниження вмісту глютатіону. АЦ відіграє першорядну роль у збереженні адекватних рівнів глютатіону, таким чином посилюючи клітинний захист. Внаслідок цього АЦ являє собою специфічний антидот при отруєнні парацетамолом.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) прийом 1200 мг АЦ на день протягом 6 тижнів призводив до значного підвищення об'єму вдиху і ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), можливо внаслідок зменшення захоплення повітря.

У хворих з ідіопатичним фіброзом легень (ІФЛ) застосування ацетилцистеїну перорально по 600 мг 3 рази на день протягом одного року в поєднанні зі стандартною терапією ІФЛ (преднізолон і азатіоприн) сприяло збереженню життєвої ємності легень (ЖЄЛ) і дифузійної здатності легень, 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 мокроті, що є найзначнішим показником функції легень у хворих на муковісцидоз. Окрім цього, на тлі лікування відзначалося зниження кількості нейтрофілів в дихальних шляхах, а також числа нейтрофілів, які активно виділяють багаті еластазою гранули.

### *Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

У людини після перорального прийому ацетилцистеїн повністю абсорбується. Через метаболізм в стінках кишечника і ефект першого проходження біодоступність ацетилцистеїну при пероральному прийомі дуже низька (приблизно 10 %). Для різних лікарських форм відмінностей не виявлено. У хворих з різними дихальними і серцевими захворюваннями максимальна концентрація АЦ в 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 переважно він виявляється в печінці, нирках, легенях і бронхіальному секреті. Об'єм розподілу АЦ — від 0,33 до 0,47 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 50 % через 4 години після прийому і зменшується до 20 % через 12 годин.

#### Метаболізм

Після перорального прийому АЦ швидко і екстенсивно метаболізується в стінках кишечника і

печінки. Утворений метаболіт, цистеїн, розглядають як активний. Далі ацетилцистеїн і цистеїн метаболізуються одним і тим же шляхом.

### Виведення

Близько 30 % дози виводиться нирками. Після прийому всередину період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) АЦ становить 6,25 (4,59–10,6) години.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

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

Передозування парацетамолу.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до ацетилцистеїну або до будь-якої з допоміжних речовин.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча.

Дитячий вік до 12 років. Однак вік пацієнта до 12 років не є протипоказанням до застосування при лікуванні передозування парацетамолу.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

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

Активоване вугілля знижує ефективність ацетилцистеїну.

Відомості про інактивацію антибіотиків ацетилцистеїном дотепер отримані тільки в досліджах *in vitro* при безпосередньому змішуванні речовин. При необхідності одночасного застосування ацетилцистеїну та будь-яких пероральних препаратів (включаючи антибіотики) їх слід приймати з інтервалом не менше 2 годин. Це не стосується лоракарбефу.

При одночасному прийомі нітрогліцерину і ацетилцистеїну виявлено значну гіпотензію і розширення скроневої артерії. У разі необхідності одночасного застосування нітрогліцерину і ацетилцистеїну у пацієнтів слід контролювати гіпотензію, яка може мати тяжкий характер. Слід попередити пацієнта про можливість виникнення головного болю.

Одночасне застосування ацетилцистеїну та карбамазепіну може призвести до зниження рівня карбамазепіну до субтерапевтичного.

## Вплив на лабораторні дослідження

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

## ***Особливості застосування.***

Пацієнти, хворі на бронхіальну астму, повинні знаходитися під строгим контролем під час лікування 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 призначати довготривалу терапію пацієнтам з непереносимістю гістаміну, оскільки це може призвести до появи симптомів непереносимості (головний біль, вазомоторний риніт, свербіж).

Застосування ацетилцистеїну, головним чином 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.

Легкий сірчаний запах не є ознакою зміни якості препарату — він є специфічним для діючої речовини.

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

1 таблетка шипуча 600 мг містить 8,4 ммоль (194,2 мг) натрію. Це необхідно враховувати, якщо пацієнт дотримується дієти з контролем споживання натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

## Вагітність

Клінічні дані про застосування ацетилцистеїну вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямих чи непрямих негативних впливів на репродуктивну токсичність.

Як запобіжний захід, слід уникати застосування лікарського засобу «Рапіра® Ефертаб 600» під час вагітності.

Перед використанням препарату під час вагітності потенційні ризики повинні бути зіставлені з очікуваною користю.

### Годування груддю

Інформація про проникнення ацетилцистеїну та/або його метаболітів в грудне молоко відсутня. Ризик для немовляти не може бути виключений.

Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або про припинення/відмову від застосування лікарського засобу «Рапіра® Ефертаб 600» з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі терапії для жінки.

### Фертильність

Дані про вплив ацетилцистеїну на фертильність людини відсутні. Дослідження на тваринах не виявили шкідливого впливу на фертильність для людини при використанні препарату в рекомендованих дозах.

*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.***

*Дорослим та дітям віком від 12 років*

Таблетку шипучу 600 мг розчинити у 1/3 склянки води та приймати 1 раз на день.

Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально, залежно від характеру захворювання (гостре або хронічне).

### Передозування парацетамолу

У перші 10 годин після прийому токсичної речовини якнайшвидше слід прийняти лікарський засіб «Рапіра® Ефертаб 600» з розрахунку 140 мг/кг, далі — з розрахунку 70 мг/кг кожні 4 години протягом 1-3 днів.

«Рапіра® Ефертаб 600» необхідно прийняти без зволікання відразу ж після розчинення.

Про взаємодію препарату з їжею не повідомлялося; рекомендації щодо застосування препарату залежно від прийому їжі відсутні.

*Діти.*

Застосовувати дітям віком від 12 років.

### **Передозування.**

Немає даних про випадки передозування лікарських форм ацетилцистеїну, призначених для прийому всередину.

Добровольці приймали 11,2 г ацетилцистеїну на добу протягом трьох місяців без виникнення якихось серйозних побічних ефектів.

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

### **Симптоми.**

Передозування може проявлятися шлунково-кишковими симптомами, такими як нудота, блювання і діарея.

### **Лікування.**

Специфічного антидоту при отруєнні ацетилцистеїном немає, терапія симптоматична.

### **Побічні реакції.**

Найбільш частими побічними реакціями, пов'язаними з пероральним прийомом ацетилцистеїну, є шлунково-кишкові реакції. Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілактичну/анафілактоїдну реакцію, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, висип і свербіж, відзначалися рідше.

У таблиці нижче побічні реакції перераховано за системами органів і частотою виникнення.

У кожній групі побічні реакції представлено в порядку зменшення їхньої тяжкості.

| Системи органів                     | Побічні реакції                          |                                             |                                                          |                                                         |
|-------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                     | Нечасто ( $\geq 1/1000$<br>— $< 1/100$ ) | Рідко<br>( $\geq 1/10000$<br>— $< 1/1000$ ) | Дуже рідко<br>( $< 1/10000$ )                            | Невідомо<br>(не можна оцінити<br>за наявними<br>даними) |
| З боку імунної системи              | Гіперчутливість                          |                                             | Анафілактичний шок, анафілактичні/анафілактоїдні реакції |                                                         |
| З боку крові та лімфатичної системи |                                          |                                             |                                                          | Анемія                                                  |
| З боку нервової системи             | Головний біль                            |                                             |                                                          |                                                         |
| З боку органів слуху та лабіринту   | Дзвін у вухах                            |                                             |                                                          |                                                         |
| З боку серця                        | Тахікардія                               |                                             |                                                          |                                                         |
| З боку судин                        |                                          |                                             | Геморагії                                                |                                                         |

|                                                |                                                         |                      |  |                         |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|--|-------------------------|
| З боку органів грудної клітки та середостіння  |                                                         | Бронхоспазм, диспное |  |                         |
| З боку дихальної системи                       |                                                         |                      |  | Ринорея                 |
| З боку шлунково-кишкового тракту               | Блювання, діарея, стоматити, абдомінальний біль, нудота | Диспепсія            |  | Неприємний запах з рота |
| З боку шкіри і підшкірних тканин               | Кропив'янка, висипання, набряк Квінке, свербіж          |                      |  | Екзема                  |
| Загальні розлади та порушення у місці введення | Гіпертермія                                             |                      |  | Набряк обличчя          |
| Дослідження                                    | Зниження артеріального тиску                            |                      |  |                         |

У дуже рідкісних випадках у зв'язку з прийомом ацетилцистеїну повідомлялося про тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона і синдром Лаєлла. У більшості описаних випадків як мінімум ще один лікарський засіб з більшою ймовірністю міг бути причиною появи шкірно-слизового синдрому. Тому при появі будь-яких нових змін на шкірі або слизових оболонках потрібно негайно припинити прийом ацетилцистеїну і звернутися до лікаря.

Відмічались випадки зниження агрегації тромбоцитів, але клінічне значення цього не визначено.

Важливо повідомляти про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати перепарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.** Зберігати тубу щільно закритою. Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

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

Не рекомендується розчинення ацетилцистеїну в одній склянці з іншими препаратами.

**Упаковка.** По 10 таблеток у тубі. По 1 тубі у пачці.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.** Е-Фарма Тренто С.П.А./ E-Pharma Trento S.P.A.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Фразіоне Равіна - Віа Провіна, 2 - Тренто (ТН), Італія/ Frazione Ravina - Via Provina, 2 -Trento (TN), Italy.

**Заявник.** АТ «Фармак»

**Місцезнаходження заявника.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.