

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАПІРА® 600

(RAPIRA 600)

Склад:

діюча речовина: ацетилцистеїн;

1 саше містить ацетилцистеїну 600 мг;

допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), аспартам (Е 951), рибофлавін (Е 101), ароматизатор із запахом апельсину.

Лікарська форма. Порошок для орального розчину.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок світло-жовтого кольору з кремовим відтінком, без сторонніх механічних включень з характерним апельсиновим, злегка сірчаним запахом.

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 надають в'язкості гіаліновому і гнійному компонентам мокротиння та іншим секретам. Додаткові властивості: зниження індукованої гіперплазії мукоцитів, підвищення продукування 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. АЦ запобігає інактивації α -1-антитрипсину – ферменту, який інгібує еластазу, хлорноватистою кислотою (HOCl) – сильним окиснювачем, що продукується 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, чинить непрямий антиоксидантний ефект. Глутатіон є високоактивним трипептидом, поширеним у різних тканинах тварин та 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 глутатіону. АЦ відіграє першорядну роль у збереженні адекватних рівнів глутатіону, таким чином посилюючи клітинний захист. Внаслідок цього АЦ являє собою специфічний антидот при отруєнні парацетамолом.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання 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 легень (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 легень (ЖЄЛ) і дифузної здатності легень, виміряної методом одиночного вдиху окису вуглецю.

У формі інгаляційної терапії протягом одного року АЦ сприяв зниженню інтенсивності прогресування захворювання у пацієнтів 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 у мокротинні, що є найзначнішим показником функції легень 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 кишечника та ефект першого проходження біодоступність ацетилцистеїну при пероральному прийомі дуже низька (приблизно 10 %). Для різних лікарських форм відмінностей не виявлено. У пацієнтів з 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 – 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 і виведення

Після перорального прийому АЦ швидко та екстенсивно метаболізується у стінках кишечника і печінки. Утворений метаболіт, цистеїн, розглядають як активний. Далі ацетилцистеїн і цистеїн метаболізуються одним і тим же шляхом. Близько 30 % дози виводиться нирками. $T_{1/2}$ АЦ становить 6,25 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Передозування парацетамолом.

Протипоказання.

Відома 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. Це не є протипоказанням до застосування при лікуванні передозування парацетамолом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується розчинення в одній ємності ацетилцистеїну з іншими препаратами.

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.

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 та ацетилцистеїну виявлено значну артеріальну гіпотензію та розширення скроневої артерії. При необхідності одночасного застосування нітрогліцерину та ацетилцистеїну у пацієнтів слід контролювати артеріальну гіпотензію, яка може мати тяжкий характер, і слід попередити їх про можливість виникнення головного болю.

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

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

Вплив на лабораторні дослідження

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

Особливості застосування.

Пацієнти, хворі на бронхіальну астму, під час лікування препаратом повинні перебувати під суворим контролем 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 препарату, а є специфічним для діючої речовини.

Рапіра® 600 містить аспартам, джерело фенілаланіну. Це необхідно враховувати пацієнтам із фенілкетонурією.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічні дані про застосування ацетилцистеїну вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямих або непрямих негативних впливів на вагітність, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток.

Як запобіжний захід слід уникати застосування лікарського засобу Рапіра® 600 у період вагітності.

Перед використанням лікарського засобу у період вагітності потенційні ризики повинні бути зіставлені з очікуваною користю.

Годування груддю

Інформація про проникнення у грудне молоко відсутня. Ризик для немовляти не може бути виключений.

Необхідно прийняти рішення про припинення грудного годування або про припинення/відмову від застосування лікарського засобу з урахуванням користі грудного годування для дитини і користі терапії для жінки.

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

1 саше 600 мг розчинити у 1/3 склянки води та приймати 1 раз на добу.

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

Передозування парацетамолом

У перші 10 годин після прийому токсичної речовини якнайшвидше приймати Рапіра® 600 з розрахунку 140 мг/кг, далі – з розрахунку 70 мг/кг кожні 4 години протягом 1-3 днів.

Рапіра® 600 необхідно прийняти одразу ж після приготування розчину.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

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

Добровольці приймали 11,6 г ацетилцистеїну на добу протягом 3 місяців без виникнення будь-яких 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.

Найчастішими 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 зазначені за класами систем органів і частотою виникнення (дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

У кожній групі побічні реакції вказані у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Клас систем органів	Побічні реакції			
	Нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$ – $< 1/1000$)	Дуже рідко ($< 1/10000$)	Невідомо
З боку імунної системи	Гіперчутливість		Анафілактичний шок, анафілак-тичні/анафілак-тоїдні 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 дихальної системи				Ринорея
З боку серця	Тахікардія			
З боку судин			Геморагії	
З боку органів грудної клітки та середостіння		Бронхоспазм, диспное		
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 повідомляли про тяжкі шкірні реакції, такі як, наприклад, синдром Стівенса-Джонсона і синдром Лаєлла. У більшості випадків як мінімум ще один лікарський засіб може з більшою імовірністю бути причиною появи шкірно-слизового синдрому. Тому при появі будь-яких нових змін на шкірі або слизових оболонках потрібно звернутися до лікаря і негайно відмінити прийом ацетилцистеїну.

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

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматичну інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

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

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Не рекомендується розчинення в одній склянці ацетилцистеїну з іншими препаратами.

Упаковка. По 600 мг/3 г у саше. По 6 або 10 саше у пачці з картону.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.