

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACC 20 mg/ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje acetylcysteinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: methylparaben (E 218), sodík a natrium-benzoát (E 211), benzylalkohol a propylenglykol (složky třešňového aromatu).

Jeden ml sirupu obsahuje 1,78 mmol (41,02 mg) sodíku, 1,3 mg methylparabenu, 1,95 mg natrium-benzoátu, 1,32 mg propylenglykolu a 0,00675 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup

Popis přípravku: čirý, bezbarvý, slabě viskózní sirup.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ACC 20 mg/ml sirup se používá k terapii při akutních i chronických onemocněních dýchacích cest, spojených s tvorbou viskózního hlenu a s obtížnou expektorací (akutní a chronická bronchitida, bronchiektázie, astmoidní bronchitida, bronchiální astma, bronchiolitida, mukoviscidóza) a krčních onemocněních (laryngitida) u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající od 14 let

10 ml sirupu 2-3krát denně, což odpovídá 400 - 600 mg acetylcysteinu denně.

Pediatrická populace

Pokud není předepsáno jinak, doporučuje se dávkovat ACC 20 mg/ml sirup takto:

Děti a dospívající od 6 do 14 let

5 ml sirupu 3-4krát denně, což odpovídá 300-400 mg acetylcysteinu denně.

Děti od 2 do 5 let

5 ml sirupu 2-3krát denně, což odpovídá 200- 300 mg acetylcysteinu denně.

Mukoviscidóza

Dospělí, dospívající a děti starší než 6 let

10 ml sirupu 3krát denně, což odpovídá 600 mg acetylcysteinu denně.

Děti ve věku od 2 do 5 let

5 ml sirupu 4krát denně, což odpovídá 400 mg acetylcysteinu denně.

U pacientů s mukoviscidózou s tělesnou hmotností vyšší než 30 kg může být indikováno zvýšení denní dávky až na 800 mg.

Způsob podání

ACC 20 mg/ml sirup se užívá po jídle.

ACC 20 mg/ml sirup se může podávat buď za použití dávkovací stříkačky anebo odměrky přiložené k balení.

Dávkovací stříkačku pro perorální podání je po každém použití třeba vyčistit tak, že se několikrát naplní čistou vodou a zase vyprázdní. Odměrku je rovněž třeba po každém použití vyčistit.

Délka léčby:

ACC 20 mg/ml sirup se bez doporučení lékaře neužívá déle než 4-5 dní.

Upozornění:

Příjem tekutiny podporuje mukolytický účinek acetylcysteinu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní žaludeční či duodenální vřed
- Děti mladší 2 let

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s užitím acetylcysteinu byly velmi vzácně popsány těžké kožní reakce, např. Stevensův-Johnsonův syndrom a Lyellův syndrom. Objeví-li se nově kožní nebo slizniční poškození, je třeba neodkladně vyhledat lékaře a ukončit užívání acetylcysteinu.

Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku pacientům s vředy v anamnéze, zejména v případě současného podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že dráždí sliznice gastrointestinálního traktu.

Obezřetnosti je třeba při použití u pacientů s bronchiálním astmatem v anamnéze.

Pacienti s bronchiálním astmatem musí být během léčby pečlivě sledováni. Pokud se objeví bronchospasmus, musí se použití acetylcysteinu okamžitě zastavit a zahájit odpovídající

léčba. Použití acetylcysteinu, zejména na začátku léčby, může vést ke zkapalnění a tím zvětšení objemu bronchiálních sekretů. Není-li pacient schopen (dostatečně) vykašlávat, mají se realizovat náležitá opatření (např. drenáž a aspirace).

Opatrnosti je třeba u pacientů s nesnášenlivostí histaminu. U těchto pacientů je nutné vyhnout se dlouhodobějšímu podávání, protože acetylcystein ovlivňuje metabolismus histaminu a může vyvolat příznaky intolerance histaminu (např. bolest hlavy, vazomotorickou rýmu, svědění).

Pediatrická populace

Mukolytické přípravky mohou vyvolat respirační obstrukci u dětí mladších 2 let. Schopnost vykašlávat může být u této věkové skupiny vzhledem k fyziologickým vlastnostem dýchacích cest omezena. Proto mukolytické přípravky nesmí být podávány dětem mladším 2 let (viz bod 4.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben (E 218), který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,78 mmol (41,02 mg) sodíku v jednom ml sirupu, což odpovídá přibližně 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,95 mg natrium benzoátu (E 211) v jednom ml sirupu.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00675 mg benzylalkoholu. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Existuje zvýšené riziko z důvodu kumulace u malých dětí.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,32 mg propylenglykolu v jednom ml sirupu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antitusika:

Antitusika mohou snížením kašlacího reflexu vyvolat nebezpečné hromadění hlenů v dýchacích cestách, proto antitusika a mukolytika (jako je acetylcystein) nemají být podávána současně.

Antibiotika:

Acetylcystein může snižovat účinnost některých antibiotik. *In vitro* byly popsány interakce s aminoglykosidy, cefalosporiny, polosyntetickými peniciliny a tetracykliny. Současnému podávání těchto antibiotik a acetylcysteinu je proto třeba se vyhnout; acetylcystein se smí podat nejdříve za 2 hodiny po perorálním podání některého z výše uvedených antibiotik. To však neplatí pro cefixim a lorakarbef.

Inaktivace těchto antibiotik byla dosud popsána pouze *in vitro* při bezprostředním smísení s acetylcysteinem. Nebyla však nalezena u amoxicilinu, cefuroximu, doxycyklinu, erythromycinu a thiamfenikolu.

Glycerol-trinitrát (nitroglycerin):

Acetylcystein může zesílit vazodilatační účinek nitroglycerinu a prohloubit antiagregační působení na trombocyty. Doporučuje se opatrnost.

Aktivní uhlí ve vysokých dávkách (jako antidotum) může snižovat účinnost acetylcysteinu.

Ovlivnění laboratorních výsledků

Acetylcystein může interferovat s kolorimetrickou metodou stanovení obsahu u měření salicylátů.

Acetylcystein může interferovat s testem na ketony v moči.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

O přestupu placentou, o vylučování mateřským mlékem ani o ovlivnění plodu a kojenců u člověka nejsou k dispozici údaje. Nejsou také k dispozici údaje o prostupu acetylcysteinu hematoencefalickou bariérou u člověka.

Těhotenství

Pro acetylcystein nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání těhotným ženám.

Experimentální studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod ani na vývoj po narození (viz též bod 5.3).

V těhotenství se acetylcystein má užívat po přísném zvážení poměru mezi přínosem a rizikem.

Kojení

Informace o vylučování do mateřského mléka nejsou k dispozici. V období kojení se acetylcystein má užívat pouze po přísném zvážení poměru mezi přínosem a rizikem.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu acetylcysteinu na lidskou plodnost. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na plodnost při podávání terapeutických dávek acetylcysteinu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Acetylcystein nemá žádný známý účinek na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek ACC 20 mg/ml sirup je obvykle dobře snášen, někdy se však mohou objevit nežádoucí účinky.

Hodnocení výskytu nežádoucích účinků vychází z této klasifikace jejich frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Hypersenzitivní reakce

Velmi vzácné: Anafylaktický šok, anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Poruchy nervového systému

Méně časté: Bolest hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Tinnitus

Srdeční poruchy

Méně časté: Tachykardie

Cévní poruchy

Méně časté: Hypotenze

Velmi vzácné: Krvácení

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: Dyspnoe, bronchospasmus – převážně u pacientů s hyperreaktivním bronchiálním systémem ve spojitosti s bronchiálním astmatem

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Stomatitida, bolest břicha, průjem, zvracení, pálení žáhy a nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Kopřivka, vyrážka, angioedém, pruritus, exantém

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Horečka.

Při podávání acetylcysteinu byla v různých studiích prokázána snížená agregace trombocytů; klinický význam tohoto účinku však není jasný.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Intoxikace po perorálním podání acetylcysteinu dosud nebyla popsána. Každodenní podávání 11,6 g acetylcysteinu dobrovolníkům po dobu 3 měsíců nevyvolalo vážnější nežádoucí účinky. Perorální dávky až 500 mg /kg tělesné hmotnosti nevyvolaly příznaky intoxikace.

Příznaky intoxikace

Předávkování může vyvolat gastrointestinální příznaky, např. nauzeu, zvracení a průjem. U malých dětí je nebezpečí hypersekrece.

Terapie intoxikace

Symptomatická, pokud je to nutné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: expektorancia, kromě kombinací s antitusiky, mukolytika
ATC kód: R05CB01.

Mechanismus účinku

Mukolytický účinek

Acetylcystein je derivát aminokyseliny cysteinu. Acetylcystein působí sekretolyticky a sekretomotoricky v dýchacích cestách. Rozvolňuje disulfidové můstky mukopolysacharidových vláken v hlenu a depolymerizuje DNA vlákna (v hlenohnisu). Tímto mechanismem snižuje viskozitu hlenu, usnadňuje expektoraci a tím pomáhá odstraňovat hlen z dýchacích cest.

Antioxidační účinek

N-acetylcystein (NAC) má antioxidační účinek. Tento účinek je založen na jeho reaktivních SH skupinách, které prostřednictvím metabolitů NAC interagují s volnými radikály a tím je detoxikují. NAC a jeho metabolity zajišťují ochranu před volnými radikály dvěma způsoby: První je přímá aktivita metabolitů NAC, zejména sulfanu, (například ochrana před poškozením buněk v plicní tkáni). Druhou cestou detoxikace je nepřímý antioxidační účinek související s rolí NAC jako prekurzoru glutathionu (přítomnost cysteinu je nezbytná pro syntézu a doplnění GSH).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Acetylcystein se po p.o. podání rychle a téměř kompletně absorbuje. V játrech se metabolizuje na cystein, který představuje farmakologicky aktivní metabolit, dále na diacetylcystin, cystin a další disulfidy.

Distribuce

Maximální koncentrace v plazmě je u člověka dosažena za 1 až 3 hodiny po p.o. podání; maximální koncentrace jeho metabolitu cysteinu se pohybuje kolem 2 $\mu\text{mol/l}$.

Acetylcystein se asi z 50 % váže na bílkoviny krevní plazmy.

Biotransformace

Po perorálním podání podléhá léčivo v rámci first pass efektu rozsáhlému metabolismu ve střevní stěně a játrech. Acetylcystein a jeho metabolity se v organismu vyskytují ve třech různých formách: částečně ve volné formě, částečně vázané na proteiny labilními disulfidovými vazbami a částečně jako inkorporovaná aminokyselina cystein. Bylo prokázáno, že biotransformace spočívá převážně v deacetylaci, která je považována za hlavní faktor určující nízkou biologickou dostupnost po p.o. podání, přibližně 10 % samotného léčiva z volného NAC v plazmě a dalších tělních tekutinách, jako je bronchoalveolární laváž.

Eliminace

V organismu se acetylcystein a jeho metabolity vyskytují ve třech formách: zčásti jako volné látky, zčásti labilně vázány na bílkoviny disulfidovými vazbami a zčásti inkorporované do aminokyselin.

Vylučuje se téměř výhradně ledvinami ve formě inaktivních metabolitů (anorganických síranů, diacetylcystinu). Plazmatický poločas acetylcysteinu je zhruba 1 hodina; je určen převážně rychlou biotransformací v játrech. Při poruše jaterních funkcí se proto plazmatický poločas acetylcysteinu může prodloužit až na 8 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity neukázaly žádnou zvláštní citlivost. Existuje zkušenost s maximálními denními dávkami až 30 g acetylcysteinu u intravenózní léčby u lidí s intoxikací paracetamolem. Příznaky intoxikace nebyly pozorovány.

LD₅₀ u myši byly po perorálním podání 3575 mg/kg a u potkanů 5100-6000 mg/kg, což je několiknásobně vyšší dávka, než dávka používaná pro terapeutické účely u lidí.

Chronická toxicita

Studie chronické toxicity u různých živočišných druhů (potkanů, psů) trvající až po dobu jednoho roku nenalezly žádné patologické změny v laboratorních testech ani změny v chování či změny tělesné hmotnosti.

Tumorigenní a mutagenní potenciál

Studie o tumorigenním potenciálu acetylcysteinu nebyly provedeny.

Mutagenní efekt acetylcysteinu se nedá očekávat. Při sledování mutagenity u bakterií nebyly mutagenní účinky nalezeny.

Reprodukční toxikologie

U potkanů acetylcystein prostupuje placentární bariérou a dá se prokázat v amniové tekutině. Po p.o. podání acetylcysteinu v dávce 100 mg/kg byla koncentrace metabolitu L-cysteinu v placentě a ve fétu vyšší než v mateřské plazmě (v odstupu 0,5 - 1 - 2 - 8 hodin po aplikaci). U experimentálních zvířat (králíci, potkani) nebyly nalezeny žádné teratogenní účinky látky.

Studie embryotoxicity byly provedeny na březích králícih a potkanech, kteří dostávali perorální dávky acetylcysteinu v období organogeneze.

Dávka byla 250, 500 a 750 mg/kg tělesné hmotnosti/den u králíků a 500 - 1000 a 2000 mg/kg tělesné hmotnosti/den u potkanů. V žádné z těchto studií nebyly zjištěny deformované plody.

Fertilní studie, perinatální a postnatální studie byly provedeny s perorálně podávaným acetylcysteinem u potkanů. Výsledky těchto studií ukázaly, že acetylcystein nenarušuje funkci gonád, fertilitu, průběh vrhu, kojení anebo vývoj novorozených zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl karmelosy

Methylparaben (E 218)

Natrium-benzoát (E 211)

Dinatrium-edetát

Roztok hydroxidu sodného 100 g/l

Dihydrát sodné soli sacharinu

Čištěná voda

Třešňové aroma (obsahuje benzylalkohol a propylenglykol).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený přípravek: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření:

Po prvním otevření je ACC 20 mg/ml sirup stabilní po dobu 11 dní při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před otevřením:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po otevření:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla třídy III s bílým bezpečnostním šroubovacím uzávěrem z polypropylenu s chlorobutylovým těsněním, polypropylenová odměrka a polypropylenová odměrná stříkačka s těsnicí vložkou.

Velikost balení: 100 ml, 200 ml sirupu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEXAL AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

52/144/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9.4.2014

Datum posledního prodloužení registrace: 23.10.2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 7. 2022