

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.06.2020 № 1394
Реєстраційне посвідчення
№ 4A/18138/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Дваце 200

Склад:

діюча речовина: acetylcysteine;

1 таблетка шипуча містить ацетилцистеїну 200 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки шипучі.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань. Муколітичні засоби. Ацетилцистеїн. Код АТХ R05C B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

N-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 вироблення сурфактанта за рахунок стимуляції пневмоцитів типу II, стимуляція активності мукоциліарного апарату, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу.

АЦ 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 α -1-антитрипсину – ферменту, якій інгібує еластазу, хлорноватистою кислотою (HOCl) – сильним окислювачем, що продукується мієлопероксидазою активних фагоцитів.

Крім того, молекулярна структура АЦ дає йому можливість легко проникати через клітинні мембрани. Усередині 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. Глутатіон є високоактивним трипептидом, поширеним у 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 глутатіону. АЦ відіграє першорядну роль у збереженні адекватних рівнів глутатіону, посилюючи клітинний захист. Внаслідок цього АЦ являє собою специфічний антидот при отруєнні парацетамолом.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень прийом 1200 мг АЦ на добу протягом 6 тижнів призводив до значного підвищення об'єму вдиху і форсованої життєвої ємності легень, можливо, внаслідок зменшення повітряного захоплення.

У хворих з ідіопатичним фіброзом легенів (ІФЛ) застосування ацетилцистеїну перорально по 600 мг 3 рази на добу протягом одного року в поєднанні зі стандартною терапією ІФЛ (преднізолон і азатіоприн) сприяло збереженню життєвої ємності легень 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, що активно виділяють багаті еластазою гранули.

Фармакокінетика.

Абсорбція

У людини після перорального застосування ацетилцистеїну повністю абсорбується. Через метаболізм у стінках кишечника та ефект першого проходження біодоступність ацетилцистеїну при пероральному вживанні 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 застосування 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 і виведення

Після перорального застосування АЦ швидко і екстенсивно метаболізується у стінках кишечника та печінки. Утворений метаболіт, цистеїн, розглядають як активний. Далі ацетилцистеїн і цистеїн метаболізуються одним і тим самим 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.

Підвищена чутливість до ацетилцистеїну або до інших компонентів 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.

Дослідження взаємодії проводили тільки за участі дорослих.

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

Активоване вугілля знижує ефективність ацетилцистеїну.

Ацетилцистеїн фармакологічно несумісний з антибіотиками і протеолітичними ферментами. При одночасному застосуванні з такими антибіотиками як тетрацикліни (за винятком доксицикліну), ампіцилін, амфотерицин В, цефалоспорини, азидотриазол та інші можлива їх 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 застосуванні нітрогліцерину та ацетилцистеїну є дані про значну гіпотензію і розширення скроневої артерії внаслідок посилення судинорозширювального та антитромботичного ефекту нітрогліцерину. За необхідності одночасного застосування нітрогліцерину та ацетилцистеїну у пацієнтів слід контролювати гіпотензію, яка може мати тяжкий характер, і слід попередити їх про можливість виникнення головного болю. 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.

Не рекомендується розчиняти в одній склянці ацетилцистеїн з іншими лікарськими засобами. Відзначається синергізм ацетилцистеїну з бронхолітиками.

Під час контакту з металами або гумою утворюються сульфіді з характерним запахом, тому для розчинення лікарського засобу слід використовувати скляний посуд.

Вплив на лабораторні дослідження

Ацетилцистеїн може впливати на результати колориметричного дослідження кількісного визначення саліцилатів та на визначення кетонових тіл у 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.

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

Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам із виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, особливо у разі супутнього застосування інших лікарських засобів, що подразнюють слизову оболонку шлунка.

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

Застосування ацетилцистеїну, переважно 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.

Ацетилцистеїн впливає на метаболізм гістаміну, тому не слід призначати довготривалу терапію пацієнтам із непереносимістю гістаміну, оскільки це може призвести до появи симптомів непереносимості (головний біль, вазомоторний риніт, свербіж).

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.

Легкий сірчаний запах не є ознакою зміни властивостей лікарського засобу, а є специфічним для діючої речовини.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить сполуки натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

Годування груддю.

Інформація про виділення ацетилцистеїну у грудне молоко відсутня.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє
3

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

400–600 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми залежно від клінічних умов.

Діти

2–6 років: 200–400 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми;

6–12 років: 400–600 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми;

віком від 12 років – дози, як для дорослих.

Таблетки шипучі 200 мг розчиняють у $\frac{1}{3}$ склянки води.

Додаткове вживання рідини посилює муколітичний ефект лікарського засобу.

Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально, залежно від характеру захворювання (гостре або хронічне). Лікарський засіб не слід приймати більше 4–5 днів без консультації з лікарем.

Передозування парацетамолом

У перші 10 годин після прийому токсичної речовини якнайшвидше приймають ацетилцистеїн із розрахунку 140 мг/кг, далі – з розрахунку 70 мг/кг кожні 4 години протягом 1–3 днів.

Ацетилцистеїн необхідно прийняти без зволікання, одразу ж після приготування розчину.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Немає даних про випадки передозування при пероральному застосуванні ацетилцистеїну. Добровольці приймали 11,6 г ацетилцистеїну на добу протягом 3 місяців без виникнення будь-яких серйозних побічних ефектів.

Ацетилцистеїн при застосуванні у дозах 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.

Всі побічні реакції наведено за системою класів, органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), рідкісні ($< 1/10\ 000$), 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 – блювання, діарея, стоматит, абдомінальний біль, нудота, печія; рідко – диспепсія; частота невідома – неприємний запах із рота.

З боку нервової системи: нечасто – головний біль.

З боку серця: нечасто – тахікардія, артеріальна гіпотензія.

З боку судин: рідкісні – геморагії.

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома – анемія; повідомляли про випадки кровотечі під час застосування ацетилцистеїну, інколи через реакції гіперчутливості.

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

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

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасто – гіпертермія; частота невідома – набряк обличчя.

У дуже рідкісних випадках у зв'язку із прийомом ацетилцистеїну були повідомлення про окремі тяжкі реакції з боку шкіри (синдроми Стівенса-Джонсона та Лайелла). 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 визначене.

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. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, у щільно закритій тубі, при температурі не вище 25 °C. 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 лікарськими засобами.

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

Упаковка. По 20 таблеток у тубі; по 1 тубі в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Е-Фарма Тренто С.п.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Фразіоне Равіна - Віа Провіна, 2 - 38123 Тренто (ТН), Італія.

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє