

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ACC[®], 20 mg/mL, oralni rastvor

INN: acetilcistein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL oralnog rastvora sadrži 20 mg acetilcisteina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 1,3 mg/mL metilparahidroksibenzoata (E218) i 0,0507 mmol/mL natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor.

Bistar, blago viskozan oralni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za smanjenje gustine mukusa i olakšavanje iskašljavanja kod bronhitisa povezanog sa prehladom kod dece od 2. godine života, adolescenata i odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuje se sledeće doziranje leka ACC:

Odrasli i adolescenti uzrasta iznad 14 godina:

10 mL oralnog rastvora 2-3 puta na dan (što odgovara 400-600 mg acetilcisteina na dan).

Deca uzrasta od 6 do 14 godina:

10 mL oralnog rastvora 2 puta na dan (što odgovara 400 mg acetilcisteina na dan).

Deca uzrasta od 2 do 5 godina:

5 mL oralnog rastvora 2-3 puta na dan (što odgovara 200-300 mg acetilcisteina na dan).

Način primene

Lek ACC treba uzimati posle obroka.

Lek ACC se uzima oralno pomoću dozera koji se nalazi u pakovanju leka.

Dužina terapije

Lek ACC se ne sme koristiti duže od 4-5 dana bez prethodnog savetovanja sa lekarom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu acetilcistein, zatim, na metilparahidroksibenzoat ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav leka (videti odeljak 6.1).

Ozbiljno pogoršanje astme.

Lek je kontraindikovan kod pacijenata sa hroničnim gastričnim i duodenalnim ulkusom.

Budući da još uvek nema dovoljno podataka koji se odnose na primenu leka kod novorođenčadi, lek ACC se ne sme upotrebljavati kod dece mlađe od 2 godine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Veoma retko je zabeležena pojava ozbiljnih neželjenih reakcija na koži kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom i *Lyell-ov* sindrom koje su se dovodile u vezu sa primenom acetilcisteina. Ukoliko se pojave nove promene na koži i sluzokoži, potrebno je odmah potražiti savet lekara i prekinuti sa primenom acetilcisteina.

Neophodan je oprez pri primeni ovog leka kod pacijenta sa bronhijalnom astmom i kod pacijenata sa ulkusima u anamnezi (videti odeljak 4.3).

Potreban je oprez kod pacijenata sa intolerancijom na histamin. Kod ovih pacijenata treba izbegavati dugotrajnu primenu, s obzirom na to da lek ACC utiče na metabolizam histamina i može da dovede do pojave simptoma intolerancije (npr. glavobolja, vazomotorni rinitis, svrab).

Upotreba acetilcisteina, naročito na početku terapije, može dovesti do razvodnjavanja, a time i do povećanja količine bronhijalnog sekreta. Ukoliko pacijent ima poteškoće sa iskašljavanjem, potrebno je sprovesti odgovarajuće mere (posturalna drenaža i aspiracija bronhijalnog sekreta).

Kod dece mlađe od 3 godine, lek se može upotrebljavati samo ukoliko lekar proceni da je indikovano.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Ovaj lek sadrži metilparahidroksibenzoat (E218), koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih osoba.

Upotreba aktivnog uglja može da smanji dejstvo acetilcisteina.

Acetilcistein/nitroglicerol

Istovremena primena acetilcisteina i nitroglicerina može da utiče na pojačanje vazodilatatornog dejstva gliceriltrinitrata kao i pojačanje njegovog inhibitornog dejstva na agregaciju trombocita.

Ako se smatra da je istovremena terapija acetilcisteinom i nitroglicerinom zaista neophodna, kod pacijenta treba pratiti moguću pojavu hipotenzije, koja može biti ozbiljna, a na nju može da ukaže pojava glavobolje.

Kombinovana primena acetilcisteina sa antitusicima (lekovi protiv kašlja) može uzrokovati opasnu sekretornu kongestiju usled smanjenja refleksa kašlja. Zato treba posebno pažljivo proceniti indikacije koje zahtevaju ovakvo kombinovano lečenje.

Zbog mogućeg efekta helacije, treba napomenuti da soli acetilcisteina mogu da smanje bioraspoloživost određenih metala kao što su kalcijum i gvožđe. Tako da, minimum 2 sata treba da prođe između upotrebe ovog leka i preparata koji sadrže metale kao što su npr. kalcijum, gvožđe i dr.

Izveštaji o inaktivaciji antibiotika (tetraciklina, aminoglikozida, penicilina) u prisustvu acetilcisteina do sad su bila ograničena samo na *in vitro* eksperimente, u kojima su navedene supstance direktno pomešane. Ipak, iz bezbednosnih razloga, oralne antibiotike treba primenjivati odvojeno od acetilcisteina i to u razmaku od najmanje 2 sata.

Ovo se ne odnosi na cefiksim i lorakarbef.

Interakcije sa rezultatima laboratorijskih analiza

Acetilcistein može uticati na rezultate kolorimetrijskih analiza salicilata.

Acetilcistein može uticati na rezultate određivanja ketonskih tela u urinu.

Ne preporučuje se rastvaranje ili mešanje drugih lekova u leku ACC.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U studijama na životinjama nisu zabeležena dejstva na plodnost.

Trudnoća

Nema dovoljno kliničkih podataka o trudnicama koje su bile izložene acetilcisteinu. Eksperimentalne studije na životinjama ne ukazuju na direktni ili indirektni štetni efekat na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Međutim, ne preporučuje se njegova upotreba tokom trudnoće.

Dojenje

Nema dostupnih podataka koji se odnose na izlučivanje u mleko majke, tako da se ne preporučuje upotreba ovog leka tokom dojenja.

Acetilcistein treba primenjivati tokom trudnoće i dojenja samo nakon stroge procene odnosa koristi i rizika primene leka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Acetilcistein ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1,000$)

Veoma retka ($< 1/10000$), nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva			
	Povremena	Retka	Veoma retka	Nije poznata
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti		Anafilaktički šok, anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja			
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus			
Kardiološki Poremećaji	Tahikardija			

Vaskularni poremećaji	Hipotenzija		Hemoragije	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja, bronhospazam – prevashodno kod pacijenata sa hiperaktivnim bronhijalnim sistemom kod bronhijalne astme		
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis, abdominalni bol, mučnina, povraćanje, dijareja.,	Dispepsija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija, osip, angioedem, svrab, egzantem		<i>Stevens-Johnson-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza*</i>	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica			Edem lica

* pojava ozbiljnih reakcija kože, kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza, je bila vremenski povezani sa upotrebom acetilcisteina. U većini prijavljenih slučajeva, istovremeno je upotrebljavan barem još jedan lek koji je mogao potencijalno pojačati opisana mukokutana dejstva. U slučaju recidiva na koži i sluzokoži, treba odmah zatražiti savet lekara i prekinuti sa primenom acetilcisteina.

Neke studije su pokazale da dolazi do smanjenja agregacije trombocita za vreme uzimanja acetilcisteina. Klinički značaj ovih studija još nije utvrđen.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do danas nisu zabeleženi slučajevi toksičnog predoziranja nakon oralne upotrebe acetilcisteina. Kod dobrovoljaca kod kojih su primenjivane doze od 11,6 g acetilcisteina/dan tokom 3 meseca, nisu uočena teška neželjena dejstva. Oralne doze do 500 mg acetilcisteina/kg telesne mase su se mogle podnositi bez pojave simptoma intoksikacije.

Simptomi intoksikacije

Predoziiranje može da dovede do gastrointestinalnih simptoma kao što su mučnina, povraćanje i dijareja. Kod dece postoji rizik od hipersekrecije.

Terapijske mere u slučaju predoziranja

Ako je neophodno, terapijske mere primenjivati u skladu sa prisutnim simptomima.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ekspektoransi, isključujući kombinacije sa antitusicima. Mukolitici.

ATC šifra: R05CB01

Acetilcistein je derivat aminokiseline cisteina. Acetilcistein deluje sekretolitički i sekretomotorno u respiratornom traktu. Smatra se da acetilcistein kida disulfidne veze koje povezuju lance mukopolisaharida, a u purulentnom mukusu vrši depolimerizaciju lanaca DNK. Usled ovih mehanizama dolazi do smanjenja viskoziteta mukusa.

Alternativni mehanizam delovanja acetilcisteina se bazira na sposobnosti njegovih reaktivnih SH-grupa da za sebe vezuju različite hemijske radikale i tako dovode do detoksikacije.

Pored toga, acetilcistein doprinosi povećanju sinteze glutaciona, što je važno za detoksikaciju. Ovim mehanizmima se objašnjava njegovo delovanje kao antidot kod trovanja paracetamolom.

Protektivno dejstvo profilaktičke upotrebe acetilcisteina na učestalost i težinu egzacerbacija bakterijskih infekcija primećeno je kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom/ cističnom fibrozom.

Postoji iskustvo dobijeno intravenskom primenom acetilcisteina u terapiji intoksikacije paracetamolom kod ljudi, nakon upotrebe maksimalnih dnevnih doza do 30 g acetilcisteina. Intravenska primena ekstremno velikih koncentracija acetilcisteina može da dovede do „anafilaktoidnih reakcija”, posebno ako se lek brzo primenjuje.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene acetilcistein se brzo i skoro u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, a u jetri se metaboliše do farmakološki aktivnog metabolita cisteina, kao i diacetilcisteina, cistina i drugih disulfida.

Distribucija

Zbog izraženog efekta prvog prolaska kroz jetru, biološka raspoloživost oralno upotrebljenog acetilcisteina je veoma mala (oko 10%). Kod ljudi se maksimalne koncentracije u plazmi postižu posle 1-3 sata, pri čemu maksimalna koncentracija aktivnog metabolita cisteina iznosi oko 2 mikromola/L. Procenat vezivanja acetilcisteina za proteine plazme iznosi oko 50%.

Biotransformacija

Acetilcistein i njegovi metaboliti u organizmu se javljaju u 3 različite forme: delimično u slobodnom obliku, delimično vezani za proteine slabim disulfidnim vezama i delimično kao aminokiseline ugrađene u proteine. Acetilcistein se gotovo u celini izlučuje preko bubrega u obliku neaktivnih metabolita (neorganski sulfati, diacetilcistein). Poluvreme eliminacije acetilcisteina iznosi oko jedan sat, uglavnom zbog brze biotransformacije u jetri. U slučaju insuficijencije jetre poluvreme eliminacije je produženo i može iznositi do 8 časova.

Eliminacija

Farmakokinetičke studije posle intravenske primene acetilcisteina pokazale su da je ukupni volumen distribucije 0,47 L/kg telesne mase (ukupno) ili 0,59 L/kg (redukovano), dok je plazma klirens bio 0,11 L/h/kg telesne mase (ukupno) i 0,84 L/h/kg (redukovano). Poluvreme eliminacije nakon intravenske primene je 30-40 minuta, dok izlučivanje prati trofaznu kinetiku (alfa, beta i terminalna gama faza).

Acetilcistein prolazi kroz placentu i može se naći u krvi iz pupčane vrpce. Nema dostupnih podataka o prolasku acetilcisteina u majčino mleko.

Nema podataka o tome da li acetilcistein prolazi hematoencefalnu barijeru kod ljudi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

U kliničkim studijama na životinjama pokazano je da je akutna toksičnost niska. Za terapiju predoziranja, videti odeljak 4.9.

Hronična toksičnost

Studije na različitim životinjskim vrstama (pacovi, psi), tokom jednogodišnjeg perioda, nisu pokazale bilo kakve patološke promene.

Mutageni i tumorogeni potencijal

Ne očekuju se da acetilcistein ima mutageno dejstvo. *In vitro* test bio je negativan. Nisu sprovedene studije o tumorogenom potencijalu acetilcisteina.

Reproduktivna toksičnost

U embriotoksičnim studijama na kunićima i pacovima nisu utvrđene malformacije. Studije u kojima je ispitivan fertilitet i perinatalna ili postnatalna toksičnost bile su negativne.

Pokazano je da acetilcistein prolazi placentu kod pacova i njegovo prisustvo je dokazano u amnionskoj tečnosti. Koncentracije metabolita L-cisteina veće su u placenti i krvi fetusa nego u krvotoku majke, mereno 8 sati posle oralne primene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Metilparahidroksibenzoat (E218);
Natrijum-benzoat (E211);
Dinatrijum-edetat;
Saharin-natrijum;
Karmeloza-natrijum (E466);
Natrijum-hidroksid, 10% vodeni rastvor;
Aroma trešnje;
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja je 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja je 11 dana, na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog stakla (tip III prema Ph. Eur.) sa sigurnosnim zatvaračem od polipropilena (PP).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca (sa 200 mL oralnog rastvora), dozer u obliku polipropilenske merice koja je graduisana na 2,5 mL, 5 mL i 10 mL (nalazi se na zatvaraču) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01853-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

11.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2017.