

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACC 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje acetylcysteinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdé, bílé, želatinové tobolky obsahující bílý, homogenní prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ACC 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).

Přípravek ACC je určen pro dospělé, dospívající a děti od 6 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jako sekretolytikum při zánětech dýchacích cest:

- Dospělí a dospívající starší než 14 let užívají celkem 400 až 600 mg acetylcysteinu denně, v jedné až třech jednotlivých dávkách; to odpovídá celkové denní dávce 2 až 3 tobolky přípravku ACC.

- Dětem a dospívajícím ve věku 6 až 14 let se podává 2krát denně 200 mg acetylcysteinu, tj. celkem 400 mg acetylcysteinu denně; 400 mg odpovídá celkové denní dávce 2 tobolky přípravku ACC.

- Dětem mladším než 6 let přípravek ACC není určen, obsah léčivé látky je příliš vysoký.

Při mukoviscidóze:

- Dětem starším než 6 let se podává 3krát denně 200 mg acetylcysteinu, tj. celkem 600 mg denně; to odpovídá celkové denní dávce 3 tobolky přípravku ACC.

- Dětem mladším než 6 let přípravek ACC není určen, obsah léčivé látky je příliš vysoký.

Terapii je třeba zahájit nižšími dávkami, které se postupně zvyšují.

U pacientů s mukoviscidózou, jejichž tělesná hmotnost přesahuje 30 kg, může konečná přiměřená celodenní dávka dosáhnout až 800 mg acetylcysteinu.

Způsob podání

Přípravek ACC se užívá po jídle.

Tobolky se polykají celé, nerozkousané, a zapijí se přiměřeným množstvím tekutiny.

Po dobu užívání přípravku se doporučuje zvýšený příjem tekutin, protože podporuje mukolytický účinek acetylcysteinu.

Celková délka léčby závisí na individuálních okolnostech.

Při chronické bronchitidě a při mukoviscidóze má být terapie dlouhodobá, aby umožnila profylaxi infekcí dýchacích cest.

Pediatrická populace

Přípravek ACC se nesmí používat u dětí mladších 2 let (viz bod 4.3) a nemá se používat u dětí mladších 6 let kvůli vysokému obsahu léčivé látky.

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. bolesti 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).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antitusika:

Antitusika mohou snížením kašlacího reflexu vyvolat nebezpečné hromadění hlenů v dýchacích cestách. Případná kombinace proto vyžaduje vyhraněnou indikaci a pečlivé sledování.

Antibiotika:

Tetracyklin hydrochlorid (kromě doxycyklinu), se musí podávat odděleně, nejdříve za 2 hodiny po podání acetylcysteinu.

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 uvedených antibiotik. To však neplatí pro cefixim.

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

Glyceroltrinitrát (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.

Antikonvulziva

Současné užívání acetylcysteinu a karbamazepinu může vést k subterapeutickým koncentracím karbamazepinu.

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 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

Velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Ve velmi vzácných případech byly v časové souvislosti s užíváním acetylcysteinu hlášeny závažné kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom). Ve většině těchto hlášených případů byl současně užíván alespoň jeden další lék, který mohl potenciálně zesílit popsané mukokutánní účinky.

Pokud se objeví abnormality kůže nebo sliznic, je proto třeba okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a užívání acetylcysteinu ukončit.

Celkové poruchy a poruchy 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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.

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 diacetylcystein, 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. V organismu se acetylcystein a jeho metabolity vyskytují zčásti jako volné látky, zčásti labilně vázány na bílkoviny disulfidovými vazbami a zčásti se inkorporují do aminokyselin.

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

Vylučuje se téměř výhradně ledvinami ve formě inaktivních metabolitů - anorganických síranů, diacetylcystinu. Pouze malý podíl odchází nezměněn stolicí.

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.

Chronická toxicita:

U potkanů ani psů nebyly nalezeny patologické změny v laboratorních testech ani změny v chování či změny tělesné hmotnosti ve studiích chronické toxicity při podávání acetylcysteinu až po dobu jednoho roku.

Mutagenní a tumorigenní potenciál:

Mutagenní účinky acetylcysteinu se nedají očekávat. Mutagenní účinky při sledování mutagenity u bakterií nebyly nalezeny. Tumorigenní potenciál acetylcysteinu nebyl sledován.

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 odstupech 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 samicích králíků a potkanů v období organogeneze. Dávky byly u králíků 250, 500 a 750 mg/kg tělesné hmotnosti/den, a u potkanů 500, 1000 a 2000 mg/kg/den tělesné hmotnosti. Malformace plodů nebyly nalezeny. U potkanů byly provedeny i studie ovlivnění fertility. Výsledky ukázaly, že acetylcystein neovlivnil funkci gonád, fertilitu, průběh porodu, kojení ani vývoj novorozených zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky: Mannitol, kyselina stearová 95%, koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolka: oxid titaničitý (E 171), želatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý bezbarvý PVC/Al blistr; krabička.

Balení: 20, 50 a 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEXAL AG, Industriestraße 25, D-83607 Holzkirchen, Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

52/974/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.12.1995

Datum posledního prodloužení registrace: 17.8.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 8. 2025