

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ACC 100 mg/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 mg (300 mg/3 ml ampullis) atsetüültsüsteiini.

INN. *Acetylcysteinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ampull sisaldab 49,3 mg naatriumi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rõga lahtistamine, juhul kui ravimi suukaudne manustamine ei ole võimalik.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud: 300 mg atsetüültsüsteiini (1 ampull) 1...2 korda ööpäevas veeni.

6...14-aastased lapsed: 150 mg (0,5 ampulli) ööpäevas, jagatuna 1...2 annuseks.

Alla 6-aastased lapsed: reeglina tuleks kasutada suukaudset ravi.

Kui siiski kasutatakse parenteraalset ravi, peaks ööpäevane annus alla 6-aastastele lastele olema 10 mg/kg kehakaalu kohta.

Manustamisviis

Esimene annus tuleks lahjendada isotoonilises naatriumkloriidilahuses või 5% glükoosilahuses suhtes 1:1. Need annused tuleks võimaluse korral manustada infusioonina. Intravenoosne süst peaks toimuma aeglaselt vähemalt 5 minuti jooksul. Süstelahust tuleb kasutada vaid juhul, kui suukaudne ravi ei ole võimalik.

Ravi kestus tuleb otsustada individuaalselt. Suukaudsele ravile tuleb üle minna niipea, kui see osutub võimalikuks.

Kroonilise bronhiidi ja mukovistsidoosiga patsiendid peaksid infektsioonide profülaktikaks saama ravi pikema aja jooksul, võimalusel suukaudse ravivormina.

Märkus

Ampullide avamisel võib tekkida lenduvate väävlit sisaldavate ühendite tõttu kerge vesiniksulfiidi lõhn. Väävlit sisaldav aminohape atsetüülsüsteiin laguneb atmosfääris oleva hapniku ning niiskuse tõttu oksüdatiivselt. See ei mõjuta efektiivsust ja ohutust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Alla 2-aastased lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bronhiaalastma ja haavandtõve anamneesiga patsientidel on atsetüülsüsteiini kasutamisel vajalik ettevaatus ja hoolikas jälgimine.

On mõningaid tõendeid, et varem atoopiat ja astmat põdenud patsientidel on suurenenud risk anafülaktoitse reaktsiooni tekkeks.

Atsetüülsüsteiini kasutamine, eriti ravi algul, võib põhjustada lima vedeldumist ning seeläbi bronhiaalsekreedi koguse suurenemist. Kui patsient ei suuda piisavalt lima välja köhida, tuleb rakendada sobivaid meetmeid (nt drenaazi ja aspiratsiooni).

Väga harva on atsetüülsüsteiini kasutamisega teatatud rasketest nahareaktsioonidest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja Lyelli sündroom. Patsienti tuleb informeerida, et muutuste ilmnemisel nahal või limaskestadel tuleb koheselt atsetüülsüsteiini kasutamine lõpetada ning konsulteerida arstiga.

Intravenooset ravi atsetüülsüsteiiniga tuleb läbi viia range meditsiinilise järelevalve all. Atsetüülsüsteiini intravenoosse perfusioonile järgnevad kõrvaltoimed esinevad sagedamini siis, kui ravimit manustatakse liiga kiiresti või liiga suures koguses. Seetõttu on soovitatav rangelt järgida lõigus 4.2 toodud teavet.

ACC sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 49,3 mg naatriumi 3 ml süstelahuse (ühe ampulli) kohta, mis on võrdne 4%-ga WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Köhavastased ravimid

Kui N-atsetüülsüsteiini kasutada kombinatsioonis köhavastaste ainetega, võib vähenenud köharefleksi põhjustada ohtlikku lima kogunemist hingamisteedes. Seetõttu peaks kombinatsioonravi määramist kaaluma eriti hoolikalt.

Antibiootikumid

Andmed atsetüülsüsteiini antibiootikume (tetratsükliin, aminoglükosiidid, penitsilliinid) inaktiveerivast toimest pärinevad ainult *in vitro* katsetest, kus ained segati otseselt. Seetõttu ei ole atsetüülsüsteiini lahusele teiste ravimite lisamine soovitatav.

Glütserüültrinitraat

Atsetüülsüsteiiniga koos manustamisel võib glütserüültrinitraadi (nitroglütseriini) veresooni laiendav ning trombotsüütide agregatsiooni inhibeeriv toime tugevneda. Selle kliiniline tähendus ei ole praeguse hetkeni selge.

Kui on vajalik nitroglütseriini ning atsetüülsüsteiini koosmanustamine, peab patsienti võimaliku hüpotensiooni suhtes jälgima. See võib olla raske ning avalduda peavaludena.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Küllaldased andmed atsetüülsüsteini toime kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Atsetüülsüsteini võib raseduse ajal kasutada vaid pärast kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist.

Imetamine

Andmed eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Atsetüülsüsteini võib imetamise ajal kasutada vaid pärast kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esinemissageduse alusel rühmitatud järgnevalt:

Väga sage:	($\geq 1/10$)
Sage:	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt:	($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)
Harv:	($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv	($< 1/10\ 000$)
Teadmata	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Immuunsüsteemi häired

<i>Aeg-ajalt:</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid
<i>Väga harv:</i>	Anafülaktiline šokk, anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid

Närvisüsteemi häired

<i>Aeg-ajalt:</i>	Peavalu
-------------------	---------

Südame häired

<i>Aeg-ajalt:</i>	Tahhükardia
-------------------	-------------

Vaskulaarsed häired

<i>Väga harv:</i>	Verejooks, hüpotensioon
<i>Teadmata:</i>	Nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

<i>Harv:</i>	Bronhospasm, düspnoe
--------------	----------------------

Seedetrakti häired

<i>Aeg-ajalt:</i>	Iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhuvalu, kõhulahtisus
<i>Harv:</i>	Düspepsia

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

<i>Aeg-ajalt:</i>	Urtikaaria, lööve, angioödem, sügelus, eksanteem
-------------------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

<i>Aeg-ajalt:</i>	Palavik
<i>Teadmata:</i>	Näoturse

Atsetüülsüsteini kasutamise seoses on teatatud raskete nahareaktsioonide nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalnekrolüüsi tekkest. Enamikul neist teatatud juhtudest manustati samaaegselt vähemalt ühte muud ravimit, mis võis tõenäoliselt tugevdada kirjeldatud mukokutaanseid toimeid.

Juhul, kui tekivad uued naha ja limaskestade muutused, tuleb viivitamata katkestada atsetüülsüsteini kasutamine ja pöörduda arsti poole.

Mitmete uuringutega on näidatud trombotsüütide agregatsiooni vähenemist atsetüülsüsteiini kasutamise ajal. Selle kliiniline olulisus on siiani teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Intravenoosel manustamisel on üleannustamise sümptomid sarnased kõrvaltoimetele, ent rohkem väljendunud.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb infusioon katkestada ning alustada sümptomaatilist ravi. Spetsiifiline antidoot puudub. Atsetüülsüsteiin on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mukolüütilised ained, ATC-kood: R05CB01

Atsetüülsüsteiin on aminohappe tsüsteiini derivaat. Atsetüülsüsteiin avaldab bronhide piirkonnale sekretolüütilist ja sekretomotoorset toimet. Arvatakse, et ta lõhub disulfiidsidemeid mukopolüsahhariidikiudude vahel ning et ta depolümeeriseerib DNA-ahelaid mädases limas. Nende mehhanismide kaudu väheneb lima viskoossus.

Alternatiivse mehhanismina võib atsetüülsüsteiini reaktiivne SH-rühm siduda keemilisi radikaale ja kõrvaldab nende toksilisuse.

Lisaks suurendab atsetüülsüsteiin glutatiooni sünteesi. See selgitab atsetüülsüsteiini kui antidoodi toimet paratsetamooli mürgistuse korral.

Kroonilise bronhiidi ja mukovistsidoosiga patsientidega uuringutes kirjeldatakse, et atsetüülsüsteiini profülaktiline manustamine pärsib bakteriaalsete haiguste ägenemise sagedust ja raskust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Atsetüülsüsteiin imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja peaaegu täielikult. See metaboliseerub maksas farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks tsüsteiiniks ning inaktiivseteks diatsetüülsüsteiiniks, tsüsteiiniks ja teisteks disulfiidideks.

Ulatusliku esmase passaaži efekti tõttu on suukaudselt manustatud atsetüülsüsteiini biosaadavus väga väike (ligikaudu 10%). Erinevate ravimvormide vahel erinevus puudub. Hingamisteede ja südamehaigustega patsientidel saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...3 tundi pärast manustamist ja see püsis 24 tunni jooksul kõrgena. 4 tundi pärast manustamist oli 50% atsetüülsüsteiinist seondunud valkudega, mis vähenes 20%-ni 12 tunni möödumisel.

Atsetüülsüsteiin ja selle metaboliidid on organismis kolme eri vormina: osaliselt vabas vormis (20%), osaliselt seondunud valkudega labiilsete disulfiidsidemete kaudu ja osaliselt aminohappete koostises (kokku 80%). Neid leidub enamasti maksas, neerudes, kopsudes ja bronhiaalsekreedis.

Atsetüülsüsteiin eritatakse peaaegu täielikult neerude kaudu inaktiivsete metaboliitidena (anorgaanilised sulfaadid, diatsetüülsüsteiin). See moodustab ligikaudu 30% keha kogu kliirensist.

Suukaudsel manustamisel on atsetüülsüsteiini lõplik poolväärtusaeg 6,25 tundi. Intravenooselt manustatud atsetüülsüsteiini poolväärtusaeg on 30...40 minutit. Pärast ühekordset atsetüülsüsteiini

intravenooset manustamist väheneb plasmakontsentratsioon polüeksponentsiaalselt lõpliku poolväärtusajaga 5,6 tundi.

Farmakokineetilised uuringud atsetüültsüsteini intravenoosel manustamisel näitasid jaotusruumala 0,33...0,47 l kehakaalu kg kohta (kokku) või 0,59 l kehakaalu kg kohta (redutseerituna); plasma kliirens oli 0,11 l/h kehakaalu kg kohta (kokku).

Atsetüültsüsteini AUC ja C_{max} on proportsionaalsed manustatava annusega vahemikus 200 ja 3200 mg/m².

Raske maksakahjustusega patsientidel, mida seostatakse alkoholimürgistusest tingitud maksatsirroosiga (Childi-Pugh' hinnanguga 7...13) või primaarse või sekundaarse biliaarse tsirroosiga (Childi-Pugh' hinnanguga 5...7), vähenes eliminatsioon poolväärtusaeg 80% võrreldes kontrollrühmaga ning eliminatsioon vähenes 30%.

Puuduvad andmed neerukahjustusega patsientide kohta.

Atsetüültsüstein läbib platsentaarbarjääri ja seda leidub ka nabaväädi veres. Andmed eritumise kohta rinnapiima puuduvad.

Puuduvad andmed atsetüültsüsteini hematoentsefaalbarjääri läbimise kohta inimestel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline mürgistus

Kuni üheaastased uuringud eri loomaliikidega (rott, koer) ei näidanud patoloogilisi muutusi.

Mutageenne ja kartsinogeenne toime

Atsetüültsüsteinil ei arvata olevat mutageenset toimet. *In vitro* test näitas negatiivseid tulemusi.

Kartsinogeense toime uuringuid atsetüültsüsteiniga ei ole tehtud.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüotoksilised uuringud viidi läbi tiinetel küülikutel ja rottidel organogeneesi perioodil, mil manustati suu kaudu atsetüültsüsteini. Küülikutel kasutati annuseid 250, 500 ja 750 mg/kg kehakaalu kohta ning rottidel 500...1000 ja 2000 mg/kg kehakaalu kohta. Loote väärarenguid nendes eksperimentaalsetes uuringutes ei täheldatud.

Rottidel uuriti suukaudselt manustatud atsetüültsüsteini toimet viljakusele ja peri- ning postnataalsele arengule. Nende uuringute tulemused näitasid, et atsetüültsüstein ei oma kahjulikku toimet sugunäärmete funktsioonile, viljakusnäitajatele, sünnitusele, imetamisele ega vastündinud loomade arengule.

Rottidel läbib atsetüültsüstein platsentabarjääri ja seda leidub lootevees. Kuni 8 tunni jooksul pärast suukaudset manustamist on metaboliidi L-tsüsteini kontsentratsioon platsentas ja lootel suurem kui ema plasmas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Askorbiinhape
Dinaatriumedetaat
Naatriumhüdrosiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Füüsikaline sobimatus või inaktiveerumine atsetüültsüsteiniga kokkusegamisel on teada paljude antibiootikumide puhul (vt lõik 4.5). Seetõttu ei tohi neid manustada samas lahuses koos atsetüültsüsteiniga (vt lõik 4.5).

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

Pärast avamist tuleb kasutamata jäänud lahus hävitada.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunniks temperatuuril 20 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend sisaldab 5 ampulli, igas ampullis on 3 ml süstelahust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

368101

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2021