

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp.zn.sukls233391/2010, sukls233392/2010

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACC 100 NEO, šumivé tablety

ACC 200 NEO, šumivé tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ACC 100 NEO: Acetylcysteinum 100 mg v jedné šumivé tabletě.

ACC 200 NEO: Acetylcysteinum 200 mg v jedné šumivé tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Šumivé tablety – bílé ploché, kulaté hladké tablety s půlicí rýhou na jedné straně.
Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravky ACC 100 NEO a ACC 200 NEO se používají k terapii při akutních i chronických onemocněních dýchacích cest, spojených s tvorbou viskózního hlenu a s obtížnou expektorací.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jako sekretolytikum při zánětech dýchacích cest:

- Dospělí a mladiství starší než 14 let užívají celkem 400 až 600 mg acetylcysteinu denně, v jedné až třech jednotlivých dávkách.
- Dětem ve věku 6 až 14 let se podává 2krát denně 200 mg nebo 3krát denně 100 mg acetylcysteinu, tj. celkem 300 - 400 mg acetylcysteinu denně.
- Dětem ve věku od 2 do 5 let se podává 2 až 3krát denně po 100 mg acetylcysteinu, tj. celkem 200 - 300 mg acetylcysteinu denně.

Při mukoviscidóze:

- Dětem starším než 6 let se podává 3krát denně po 200 mg acetylcysteinu, tj. celkem 600 mg denně.
- Dětem ve věku od 2 do 5 let se podává 4krát denně po 100 mg acetylcysteinu, tj. celkem 400 mg denně.

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.

Způsob podání

Přípravky ACC 100 NEO a ACC 200 NEO se užívají po jídle.

Šumivé tablety se krátce před užitím rozpustí ve sklenici, z poloviny naplněné vodou.

Po rozpuštění šumivé tablety se má roztok vypít co nejdříve. Jen výjimečně se může připravený roztok nechat stát až 2 hodiny, a to i v teplé vodě; stabilitu roztoku po tuto dobu udržuje přísada askorbové kyseliny.

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

Celkové trvání léčby závisí na individuálních okolnostech. Při chronické bronchitidě a při mukoviscidóze má být terapie dlouhodobá, aby umožnila profylaxi infekcí dýchacích cest.

4.3 Kontraindikace

Přípravky ACC 100 NEO a ACC 200 NEO jsou kontraindikovány při známé přecitlivělosti vůči acetylcysteinu nebo vůči kterékoli jiné složce přípravků.

Přípravek ACC 200 NEO není určen pro děti mladší než 2 roky, protože obsahuje příliš velké množství účinné látky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dětem mladším než 1 rok se acetylcystein může podávat jen ve vitálních indikacích, a to v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti a vždycky je nutné přísné monitorování v nemocnici

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

Při podávání acetylcysteinu astmatikům nebo pacientům se žaludečním nebo s dvanáctníkovým vředem v anamnéze je nutná opatrnost.

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).

Šumivá tableta přípravku ACC 200 NEO obsahuje přibližně 13,6 mMol (313 mg) sodíku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s omezeným příívodem sodíku.

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 smí podat odděleně, nejdříve za 2 hodiny po acetylcysteinu.

Acetylcystein může snižovat účinnost některých antibiotik; in vitro byly popsány interakce s aminoglykosidy, cefalosporiny, polosyntetickými peniciliny a tetracykliny. Současnému perorálnímu 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 a lorakarbef.

- 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):

Existují údaje, že acetylcystein může zesílit vazodilatační účinek glyceroltrinitrátu a prohloubit jeho antiagregační působení na trombocyty. Klinický význam těchto nálezů zatím není jasný.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

O účinku acetylcysteinu v těhotenství a v období kojení u člověka není k dispozici dostatek údajů. Proto je třeba považovat acetylcystein v těhotenství i v období kojení za relativně kontraindikovaný.

U experimentálních zvířat (králíci, potkani) nebyly nalezeny žádné teratogenní účinky látky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ACC 100 NEO a ACC 200 NEO je možné považovat za přípravky z tohoto hlediska bezpečné.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravky ACC 100 NEO a ACC 200 NEO se obvykle dobře snášejí, 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 ucha a labyrintu

Méně časté: Tinnitus

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, bolesti břicha, průjem, zvracení, pálení žáhy a nauzea

Celkové poruchy a poruchy v místě aplikace

Méně časté: Bolesti hlavy, horečka, alergické reakce (pruritus, urtikarie, exantém, rash, bronchospasmus, tachykardie a hypotenze)

Velmi vzácné: Anafylaktická reakce až šok

Navíc se v souvislosti s podáváním acetylcysteinu velmi vzácně vyskytlo krvácení, zčásti na podkladě alergické reakce.

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

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: Přípravky ACC 100 NEO a ACC 200 NEO jsou expektorancia, mukolytika. ATC kód: R05CB01.

Mechanismus účinku

Acetylcystein je derivát aminokyseliny cysteinu. V dýchacích cestách působí sekretolyticky a sekretomotoricky. Podle dnešních názorů rozvolňuje disulfidové můstky mukopolysacharidových řetězců v hlenu a depolymerizuje řetězce DNA (v hlenohnisu). Tomuto mechanismu se přisuzuje snížení viskozity hlenu, které usnadňuje expektoraci.

Další mechanismus účinku acetylcysteinu představují detoxikační účinky jeho reaktivní sulfhydrylové skupiny. Acetylcystein zvyšuje syntézu glutathionu, který má rovněž významné detoxikační účinky. (Proto se acetylcystein ve vysokých dávkách podává také jako antidotum při intoxikaci paracetamolem).

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. First-pass efekt v játrech je vysoký, biologická dostupnost perorálně podaného acetylcysteinu je velmi nízká, cca 10 %.

Distribuce v organismu

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.

Eliminace z organismu

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.

Intravenózně podaný acetylcystein má distribuční objem 0,47 litrů/kg. Plazmatická clearance je 0,11 litrů/h/kg. Eliminační poločas po i.v. podání je 30 až 40 minut, kinetika je třífázová (s alfa-fází, beta-fází a terminální gama-fází).

U potkanů acetylcystein prostupuje placentární bariérou a dá se prokázat v amniotické tekutině. Po p.o. podání acetylcysteinu v dávce 100 mg/kg byla koncentrace metabolitu L-cysteinu v placentě a ve fetu vyšší než v mateřské plazmě (v odstupu 0,5 - 1 - 2 - 8 hodin po aplikaci). O přestupu placentou, o vylučování mateřským mlékem ani o ovlivněním plodu a kojenců u člověka nejsou k dispozici údaje. Nejsou také k dispozici údaje o prostupu acetylcysteinu hematoencefalickou bariérou u člověka.

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

Reprodukční toxikologie:

Studie teratogenity se prováděly na březích samicích králíků nebo potkanů, které dostávaly acetylcystein perorálně v období organogeneze. Dávkování bylo u králíků 250 – 500 a 750 mg/kg tělesné hmotnosti/den, u potkanů 500 – 1000 a 2000 mg/kg/den. Malformace plodů nebyly nalezeny v žádné z těchto studií. U potkanů byly provedeny studie ovlivnění fertility a perinatálního a postnatálního vývoje po perorálním podávání acetylcysteinu. Výsledky ukázaly, že acetylcystein neovlivnil funkci gonád, fertilitu, průběh porodu, kojení ani vývoj novorozenečích zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

ACC 100 NEO i ACC 200 NEO:

Kyselina askorbová, kyselina citronová, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, sodná sůl sacharinu, natrium-cyklamát, makrogol, ostružinové aroma, jahodové aroma.

6.2 Inkompatibility

Viz bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“.

6.3 Doba použitelnosti

ACC 100 NEO: 3 roky

ACC 200 NEO: 4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávat při teplotě do 30°C, v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vzdušnou vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al tuba s plastovým uzávěrem s vysoušedlem; krabička.

Balení: 10, 20, 25, 50 (2x25) a 100 šumivých tablet.

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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

ACC 100 NEO: 52/016/07-C

ACC 200 NEO: 52/017/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.1.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.11.2012