

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**21.11.2017 № 1470**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/16428/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**30.05.2019 № 1212**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**РАПИРА 100**  
**(RAPIRA 100)**

**Состав:**

*действующее вещество:* acetylcysteine;

1 саше содержит ацетилцистеина 100 мг;

*вспомогательные вещества:* сорбит (Е 420), аспартам (Е 951), рибофлавин (Е 101), ароматизатор с запахом апельсина.

**Лекарственная форма.** Порошок для орального раствора.

*Основные физико-химические свойства:* порошок светло-желтого цвета с кремовым оттенком, без посторонних механических включений с характерным апельсиновым, слегка серным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Муколитические средства. Код АТХ R05C B01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

N-ацетил-L-цистеин (АЦ) оказывает выраженное муколитическое действие на слизистый и слизисто-гнойный секреты за счет деполимеризации мукопротеиновых комплексов и нуклеиновых кислот, которые придают вязкость гиалиновому и гнойному компонентам мокроты и другим секретам. Дополнительные свойства: снижение индуцированной гиперплазии мукоцитов, повышение выработки сурфактанта за счет стимуляции пневмоцитов типа II, стимуляция активности мукоцилиарного аппарата, которая способствует улучшению мукоцилиарного клиренса.

N-ацетил-L-цистеин также оказывает прямое антиоксидантное действие за счет наличия нуклеофильной свободной тиольной группы (SH), которая способна непосредственно взаимодействовать с электрофильными группами окислительных радикалов. АЦ предотвращает инактивацию  $\alpha$ -1-антитрипсина – фермента, который ингибирует эластазу, хлорноватистой кислотой (НОСl) – сильным окислителем, который вырабатывается миелопероксидазой активных фагоцитов.

Кроме того, молекулярная структура АЦ дает ему возможность легко проникать через клеточные мембраны. Внутри клетки АЦ деацетируется с образованием L-цистеина, незаменимой аминокислоты для синтеза глутатиона. В дополнение к этому АЦ, который является прекурсором глутатиона, оказывает непрямой антиоксидантный эффект. Глутатион является высокоактивным трипептидом, распространенным в различных тканях животных и незаменимым для сохранения функциональной способности клетки и ее морфологической целостности. Фактически он является частью наиболее важного внутриклеточного механизма

защиты от окислительных радикалов, как экзо-, так и эндогенных, и некоторых цитотоксических веществ, включая парацетамол.

Парацетамол оказывает цитотоксическое действие путем прогрессирующего снижения содержания глутатиона. АЦ играет первостепенную роль в сохранении адекватных уровней глутатиона, таким образом, усиливая клеточную защиту. В результате этого АЦ представляет собой специфический антидот при отравлении парацетамолом.

У больных ХОЗЛ прием 1200 мг АЦ в день в течение 6 недель приводил к значительному повышению объема вдоха и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), возможно, вследствие уменьшения воздушного захвата.

У больных с идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ) применение ацетилцистеина перорально по 600 мг 3 раза в день в течение одного года в сочетании со стандартной терапией ИФЛ (преднизолон и азатиоприн) способствовало сохранению жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузной способности легких, измеренной методом одиночного вдоха окиси углерода.

В форме ингаляционной терапии в течение одного года АЦ способствовал снижению интенсивности прогрессирования заболевания у больных с ИФЛ.

При применении в очень высоких дозах (до 3000 мг ежедневно в течение 4 недель) больным муковисцидозом АЦ не оказывал значительного токсического действия.

Антиоксидантная эффективность АЦ связана с выраженным снижением активности эластазы в мокроте, что является самым значительным показателем функции легких у больных муковисцидозом. Кроме этого, на фоне лечения отмечалось снижение числа нейтрофилов в дыхательных путях, а также числа нейтрофилов, активно выделяющих богатые эластазой гранулы.

*Фармакокинетика.*

#### Абсорбция

У человека после перорального приема ацетилцистеин полностью абсорбируется. Из-за метаболизма в стенках кишечника и эффекта первого прохождения биодоступность ацетилцистеина при пероральном приеме очень низкая (около 10 %). Для различных лекарственных форм различий не выявлено. У больных с различными дыхательными и сердечными заболеваниями максимальная концентрация АЦ в плазме крови достигается через 1–3 часа после приема и остается высокой в течение 24 часов.

#### Распределение

Ацетилцистеин распределяется в организме как в неизменном виде (20 %), так и в виде метаболитов (активных) (80 %), при этом в основном он определяется в печени, почках, легких и бронхиальном секрете. Объем распределения АЦ от 0,33 до 0,47 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет около 50 % через 4 часа после приема и уменьшается до 20 % через 12 часов.

#### Метаболизм и выведение

После перорального приема АЦ быстро и экстенсивно метаболизируется в стенках кишечника и печени. Образованный метаболит, цистеин, рассматривают как активный. Далее ацетилцистеин и цистеин метаболизируются одним и тем же путем. Около 30 % дозы выводится почками.  $T_{1/2}$  АЦ составляет 6,25 часа.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Лечение острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся повышенным образованием мокроты.

Передозировка парацетамолом.

#### ***Противопоказания.***

Известная гиперчувствительность к ацетилцистеину или любому из вспомогательных веществ. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровохарканье, легочное кровотечение.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Исследования взаимодействия проводились только при участии взрослых.

Применение вместе с ацетилцистеином противокашлевых средств может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса.

Активированный уголь снижает эффективность ацетилцистеина.

При одновременном применении с такими антибиотиками, как тетрациклины (за исключением доксицилина), ампициллин, амфотерицин В, цефалоспорины, аминогликозиды, возможно их взаимодействие с тиоловой группой ацетилцистеина, что приводит к снижению активности обоих препаратов. Поэтому интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 часов. Это не касается цефиксима и лоракарбефа.

При одновременном приеме нитроглицерина и ацетилцистеина выявлены значительные гипотензия и расширение височной артерии. При необходимости одновременного применения нитроглицерина и ацетилцистеина у пациентов следует контролировать гипотензию, которая может иметь тяжелый характер, и следует предупредить их о возможности возникновения головных болей.

Ацетилцистеин может быть донором цистеина и повышать уровень глутатиона, который способствует детоксикации свободных радикалов кислорода и определенных токсичных веществ в организме.

#### Влияние на лабораторные исследования

Ацетилцистеин может влиять на колориметрические исследования салицилатов и на определение кетоновых тел в моче.

#### ***Особенности применения.***

Пациенты, больные бронхиальной астмой, должны находиться под строгим контролем во время лечения из-за возможного развития бронхоспазма. В случае возникновения бронхоспазма лечение ацетилцистеином следует немедленно прекратить.

Рекомендуется с осторожностью принимать препарат пациентам с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, особенно в случае сопутствующего приема других лекарственных средств, которые раздражают слизистую оболочку желудка.

Пациентам с заболеваниями печени или почек ацетилцистеин следует назначать с осторожностью во избежание накопления азотсодержащих веществ в организме. Ацетилцистеин влияет на метаболизм гистамина, поэтому не следует назначать длительную терапию пациентам с непереносимостью гистамина, поскольку это может привести к появлению симптомов непереносимости (головная боль, вазомоторный ринит, зуд).

Применение ацетилцистеина, главным образом в начале лечения, может вызвать разжижение бронхиального секрета и увеличить его объем. Если пациент не способен эффективно откашливать мокроту, необходимы постуральный дренаж и бронхоаспирация.

Легкий серный запах не является признаком изменения препарата, а является специфическим для действующего вещества.

Муколитические средства могут вызывать бронхиальную обструкцию у детей в возрасте младше 2 лет. Вследствие физиологических особенностей дыхательной системы у детей этой возрастной группы способность очистки секрета дыхательных путей ограничена. Поэтому муколитики не следует применять детям до 2 лет.

Рапира 100 содержит аспартам, источник фенилаланина. Это необходимо учитывать пациентам с фенилкетонурией.

Лекарственное средство содержит сорбитол, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы этот препарат принимать не следует.

#### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

##### Беременность

Клинические данные о применении ацетилцистеина беременным женщинам ограничены. Исследования на животных не выявили прямых или косвенных негативных воздействий на беременность, эмбрио-фетальное развитие, роды и постнатальное развитие.

##### Кормление грудью

Информация о проникновении в грудное молоко отсутствует.

Принимать препарат во время беременности и кормления грудью следует только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Нет подтверждения, что ацетилцистеин влияет на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

### **Способ применения и дозы.**

#### Взрослые

400–600 мг в сутки, распределенные на 1–3 приема в зависимости от клинических условий.

#### Дети

2–6 лет: 200–400 мг в сутки, распределенные на 1–3 приема;

6–18 лет: 400–600 мг в сутки, распределенные на 1–3 приема.

Порошок растворять в 1/3 стакана воды.

Продолжительность курса лечения определяет врач индивидуально, в зависимости от характера заболевания (острое или хроническое).

#### Передозировка парацетамолом

В первые 10 часов после приема токсичного вещества как можно быстрее принимать Рапира 100 из расчета 140 мг/кг, далее из расчета 70 мг/кг каждые 4 часа в течение 1–3 дней.

Рапира 100 необходимо принять сразу же после приготовления раствора.

#### *Дети.*

Применять детям старше 2 лет.

### **Передозировка.**

Нет данных о случаях передозировки лекарственных форм ацетилцистеина, предназначенных для приема внутрь.

Добровольцы принимали 11,6 г ацетилцистеина в день в течение трех месяцев без возникновения каких-либо серьезных побочных эффектов.

Ацетилцистеин при применении в дозе 500 мг/кг/день не вызывает передозировки.

#### *Симптомы.*

Передозировка может проявляться желудочно-кишечными симптомами, такими как тошнота, рвота и диарея.

#### *Лечение.*

Специфического антидота при отравлении ацетилцистеином нет, терапия симптоматическая.

### **Побочные реакции.**

Далее представлены нежелательные реакции после применения ацетилцистеина для приема внутрь.

| Класс систем органов                     | Побочные реакции                         |  |  |            |
|--|--|--|--|------------|
|  | Нечасто<br>( $\geq 1/1000$ – $< 1/100$ ) | Редко<br>( $\geq 1/10000$ – $< 1/1000$ ) | Очень редко<br>( $< 1/10000$ )                                 | Неизвестно |
| Со стороны иммунной системы              | Гиперчувствительность                    |  | Анафилактический шок, анафилактические/анафилактоидные реакции |            |
| Со стороны крови и лимфатической системы |  |  |  | Анемия     |
| Со стороны                               | Головная боль                            |  |  |            |

|   |   |                      |            |                          |
|---|---|----------------------|------------|--------------------------|
| нервной системы                                 |   |                      |            |                          |
| Со стороны органов слуха и лабиринта            | Звон в ушах   |                      |            |                          |
| Со стороны дыхательной системы                  |   |                      |            | Ринорея                  |
| Со стороны сердца                               | Тахикардия  |                      |            |                          |
| Со стороны сосудов                              |   |                      | Геморрагии |                          |
| Со стороны органов грудной клетки и средостения |   | Бронхоспазм, диспноэ |            |                          |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта           | Рвота, диарея, стоматиты, абдоминальная боль, тошнота | Диспепсия            |            | Неприятный запах изо рта |
| Со стороны кожи и подкожных тканей              | Крапивница, высыпания, отек Квинке, зуд               |                      |            | Экзема                   |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Гипертермия   |                      |            | Отек лица                |
| Исследования                                    | Снижение артериального давления                       |                      |            |                          |

В очень редких случаях в связи с приемом ацетилцистеина сообщалось о тяжелых кожных реакциях, таких как, например, синдром Стивенса – Джонсона и синдром Лайелла. В большинстве случаев как минимум еще одно лекарственное средство может с большей вероятностью быть причиной появления кожно-слизистого синдрома. Поэтому при появлении любых новых изменений на коже или слизистых оболочках нужно обратиться к врачу и немедленно отменить прием ацетилцистеина.

Отмечались случаи снижения агрегации тромбоцитов, но клиническое значения этого не определено.

**Срок годности.** 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Несовместимость.**

При растворении ацетилцистеина необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлическими и резиновыми поверхностями.

Не рекомендуется растворение в одном стакане ацетилцистеина с другими препаратами.

**Упаковка.**

Порошок для орального раствора по 100 мг/0,5 г в саше. По 10 или 20 саше в пачке из картона.

**Категория отпуска.** Без рецепта.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 30.05.2019.