

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**21.11.2017 № 1470**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/16428/01/03**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**14.11.2019 № 2283**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РАПРА® 600**  
**(RAPIRA 600)**

**Склад:**

*діюча речовина:* acetylcysteine;

1 саше містить ацетилцистеїну 600 мг;

*допоміжні речовини:* сорбіт (Е 420), аспартам (Е 951), рибофлавін (Е 101), ароматизатор із запахом апельсину.

**Лікарська форма.** Порошок для орального розчину.

*Основні фізико-хімічні властивості:* порошок світло-жовтого кольору з кремовим відтінком, без сторонніх механічних включень з характерним апельсиновим, злегка сірчаним запахом.

**Фармакотерапевтична група.** Муколітичні засоби. Код АТХ R05C B01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Н-ацетил-L-цистеїн (АЦ) чинить виражену муколітичну дію на слизовий і слизисто-гнійний секрет за рахунок деполімеризації мукопротеїнових комплексів і нуклеїнових кислот, які надають в'язкості гіаліновому і гнійному компонентам мокротиння та іншим секретам. Додаткові властивості: зниження індукованої гіперплазії мукоцитів, підвищення вироблення сурфактанта за рахунок стимуляції пневмоцитів типу II, стимуляція активності мукоциліарного апарату, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу.

Н-ацетил-L-цистеїн також чинить пряму антиоксидантну дію за рахунок наявності нуклеофільної вільної тіольної групи (SH), яка здатна безпосередньо взаємодіяти з електрофільними групами окисних радикалів. АЦ запобігає інактивації  $\alpha$ -1-антитрипсину – ферменту, який інгібує еластазу, хлорноватистою кислотою (HOCl) – сильним окиснювачем, що виробляється мієлопероксидазою активних фагоцитів.

Крім того, молекулярна структура АЦ дає йому можливість легко проникати через клітинні мембрани. У середині клітини АЦ деацетилюється з утворенням L-цистеїну, незамінної амінокислоти для синтезу глутатіону. На додаток до цього АЦ, який є прекурсором глутатіону, виявляє непрямий антиоксидантний ефект. Глутатіон є високоактивним трипептидом, поширеним у різних тканинах тварин і незамінним для збереження функціональної здатності клітини і її морфологічної цілісності. Фактично він є частиною найбільш важливого внутрішньоклітинного механізму захисту від окисних радикалів, як екзо-, так і ендогенних, і деяких цитотоксичних речовин, включаючи парацетамол.

Парацетамол чинить цитотоксичну дію шляхом прогресуючого зниження вмісту глутатіону. АЦ відіграє першорядну роль у збереженні адекватних рівнів глутатіону, таким чином посилюючи клітинний захист. В результаті цього АЦ являє собою специфічний антидот при отруєнні парацетамолом.

У хворих на ХОЗЛ прийом 1200 мг АЦ на добу протягом 6 тижнів призводив до значного підвищення об'єму вдиху і форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), можливо, внаслідок зменшення повітряного захоплення.

У хворих з ідіопатичним фіброзом легенів (ІФЛ) застосування ацетилцистеїну перорально по 600 мг 3 рази на добу протягом одного року в поєднанні зі стандартною терапією ІФЛ (преднізолон і азатиоприн) сприяло збереженню життєвої ємності легенів (ЖЄЛ) і дифузної здатності легенів, вимірної методом одиночного вдиху окису вуглецю.

У формі інгаляційної терапії протягом одного року АЦ сприяв зниженню інтенсивності прогресування захворювання у хворих з ІФЛ.

При застосуванні в дуже високих дозах (до 3000 мг щодня протягом 4 тижнів) хворим на муковісцидоз АЦ не чинив значної токсичної дії.

Антиоксидантна ефективність АЦ пов'язана з вираженим зниженням активності еластази в мокротинні, що є найзначнішим показником функції легенів у хворих на муковісцидоз. Окрім цього, на тлі лікування відзначалося зниження кількості нейтрофілів у дихальних шляхах, а також кількості нейтрофілів, які активно виділяють багаті еластазою гранули.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

У людини після перорального прийому ацетилцистеїн повністю абсорбується. Через метаболізм у стінках кишечника і ефект першого проходження біодоступність ацетилцистеїну при пероральному прийомі дуже низька (приблизно 10 %). Для різних лікарських форм відмінностей не виявлено. У хворих з різними дихальними і серцевими захворюваннями максимальна концентрація АЦ в плазмі крові досягається через 1–3 години після прийому і залишається високою протягом 24 годин.

#### Розподіл

Ацетилцистеїн розподіляється в організмі як у незмінену вигляді (20 %), так і у вигляді метаболітів (активних) (80 %), при цьому він виявляється переважно в печінці, нирках, легенях і бронхіальному секреті. Об'єм розподілу АЦ – від 0,33 до 0,47 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 50 % через 4 години після прийому і зменшується до 20 % через 12 годин.

#### Метаболізм і виведення

Після перорального прийому АЦ швидко і екстенсивно метаболізується в стінках кишечника і печінки. Утворений метаболіт, цистеїн, розглядають як активний. Далі ацетилцистеїн і цистеїн метаболізуються одним і тим же шляхом. Близько 30 % дози виводиться нирками.  $T_{1/2}$  АЦ становить 6,25 години.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння.

Передозування парацетамолом.

#### ***Противоказання.***

Відома гіперчутливість до ацетилцистеїну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Застосування разом з ацетилцистеїном протикашльових засобів може посилити застій мокротиння через пригнічення кашльового рефлексу.

Активоване вугілля знижує ефективність ацетилцистеїну.

При одночасному застосуванні з такими антибіотиками, як тетрацикліни (за винятком доксицикліну), ампіцилін, амфотерицин В, цефалоспорины, аміноглікозиди, можлива їх взаємодія з тіоловою групою ацетилцистеїну, що призводить до зниження активності обох препаратів. Тому інтервал між прийомом цих препаратів має становити не менше 2-х годин.

Це не стосується цефіксиму та лоракарбефу.

При одночасному прийомі нітрогліцерину та ацетилцистеїну виявлено значну артеріальну гіпотензію та розширення скроневої артерії. При необхідності одночасного застосування нітрогліцерину та ацетилцистеїну у пацієнтів слід контролювати артеріальну гіпотензію, яка може мати важкий характер, і слід попередити їх про можливість виникнення головного болю.

Ацетилцистеїн може бути донором цистеїну та підвищувати рівень глютатіону, який сприяє детоксикації вільних радикалів кисню та певних токсичних речовин в організмі.

#### Вплив на лабораторні дослідження

Ацетилцистеїн може впливати на колориметричні дослідження саліцилатів та на визначення кетонових тіл у сечі.

#### **Особливості застосування.**

Пацієнти, хворі на бронхіальну астму, під час лікування препаратом повинні знаходитися під строгим контролем через можливий розвиток бронхоспазму. У разі виникнення бронхоспазму лікування ацетилцистеїном слід негайно припинити.

Рекомендується з обережністю приймати препарат пацієнтам із виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, особливо у разі супутнього прийому інших лікарських засобів, що подразнюють слизову оболонку шлунка.

Пацієнтам із захворюваннями печінки або нирок ацетилцистеїн слід призначати з обережністю для уникнення накопичення азотовмісних речовин в організмі.

Ацетилцистеїн впливає на метаболізм гістаміну, тому не слід призначати довготривалу терапію пацієнтам з непереносимістю гістаміну, оскільки це може призвести до появи симптомів непереносимості (головний біль, вазомоторний риніт, свербіж).

Застосування ацетилцистеїну, головним чином на початку лікування, може спричинити розрідження бронхіального секрету і збільшити його об'єм. Якщо пацієнт не здатний ефективно відкашлювати мокротиння, необхідні постуральний дренаж і бронхоаспірація.

Легкий сірчаний запах не є ознакою зміни препарату, а є специфічним для діючої речовини.

Муколітичні засоби можуть викликати бронхіальну обструкцію у дітей віком молодше 2 років. Внаслідок фізіологічних особливостей дихальної системи у дітей цієї вікової групи здатність очищення секретії дихальних шляхів обмежена. Тому муколітики не слід застосовувати дітям віком молодше 2 років.

Рапіра® 600 містить аспартам, джерело фенілаланіну. Це необхідно враховувати пацієнтам з фенілкетонурією.

Лікарський засіб містить сорбітол, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози цей препарат приймати не слід.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Клінічні дані про застосування ацетилцистеїну вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямих чи непрямих негативних впливів на вагітність, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток.

#### Період годування груддю

Інформація про проникнення в грудне молоко відсутня.

Приймати препарат під час вагітності та годування груддю слід тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Немає підтвердження, що ацетилцистеїн впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

##### Дорослі та діти віком від 12 років

1 саше 600 мг розчинити у 1/3 склянки води та приймати 1 раз на добу.

Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально, залежно від характеру захворювання

(гостре або хронічне).

#### Передозування парацетамолом

У перші 10 годин після прийому токсичної речовини якнайшвидше приймають Рапіра® 600 з розрахунку 140 мг/кг, далі – з розрахунку 70 мг/кг кожні 4 години протягом 1–3 днів.

Рапіра® 600 необхідно прийняти без зволікання, відразу ж після приготування розчину.

#### *Діти.*

Застосовувати дітям віком від 12 років.

#### ***Передозування.***

Немає даних про випадки передозування лікарських форм ацетилцистеїну, призначених для прийому внутрішньо.

Добровольці приймали 11,6 г ацетилцистеїну на добу протягом трьох місяців без виникнення будь-яких серйозних побічних ефектів.

Ацетилцистеїн при прийманні у дозах 500 мг/кг/добу не викликає передозування.

#### *Симптоми.*

Передозування може проявлятися шлунково-кишковими симптомами, такими як нудота, блювання і діарея.

#### *Лікування.*

Специфічного антидоту при отруєнні ацетилцистеїном немає, терапія симптоматична.

#### ***Побічні реакції.***

Далі представлено небажані реакції після застосування ацетилцистеїну для прийому внутрішньо.

Клас систем органів	Побічні реакції			
	Нечасто ( $\geq 1/1000$ – $< 1/100$ )	Рідко ( $\geq 1/10000$ – $< 1/1000$ )	Дуже рідко ( $< 1/10000$ )	Невідомо
З боку імунної системи	Гіперчутливість		Анафілактичний шок, анафілактичні/анафілактоїдні реакції	
З боку крові та лімфатичної системи				Анемія
З боку нервової системи	Головний біль			
З боку органів слуху та лабіринту	Дзвін у вухах			
З боку дихальної системи				Ринорея
З боку серця	Тахікардія			
З боку судин			Геморагії	
З боку органів грудної клітки та середостіння		Бронхоспазм, диспное		
З боку шлунково-кишкового тракту	Блювання, діарея, стоматити, абдомінальний	Диспепсія		Неприємний запах із рота

	біль, нудота			
З боку шкіри і підшкірних тканин	Кропив'янка, висипання, набряк Квінке, свербіж			Екзема
Загальні розлади та порушення у місці введення	Гіпертермія			Набряк обличчя
Дослідження	Зниження артеріального тиску			

У дуже рідкісних випадках у зв'язку з прийомом ацетилцистеїну повідомлялося про тяжкі шкірні реакції, такі як, наприклад, синдром Стівенса–Джонсона і синдром Лайєлла. У більшості випадків, як мінімум, ще один лікарський засіб може з більшою ймовірністю бути причиною появи шкірно-слизового синдрому. Тому при появі будь-яких нових змін на шкірі або слизових оболонках потрібно звернутися до лікаря і негайно відмінити прийом ацетилцистеїну.

Відмічалися випадки зниження агрегації тромбоцитів, але клінічне значення цього не визначено.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

При розчиненні ацетилцистеїну необхідно користуватися скляним посудом, уникати контакту з металевими та гумовими поверхнями.

Не рекомендується розчинення в одній склянці ацетилцистеїну з іншими препаратами.

**Упаковка.**

Порошок для орального розчину по 600 мг/3 г у саше. По 6 або 10 саше у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.**

ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

**Дата останнього перегляду.** 14.11.2019.