

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acetylcysteine SANDOZ, 100 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 mg acetylocysteiny (*Acetylcysteinum*).
1 ampułka (3 ml) zawiera 300 mg acetylocysteiny (*Acetylcysteinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ampułka (3 ml) zawiera około 49 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zatrucie paracetamolem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Postępowanie odtruwające powinno być rozpoczęte jak najszybciej po przyjęciu toksycznej dawki paracetamolu. Leczenie prowadzi się w warunkach szpitalnych.

Produkt Acetylcysteine SANDOZ należy podać dożylnie w ciągu 4 do 8 godzin od zatrucia, nie później niż w ciągu pierwszych 14 godzin. W pierwszej dobie od zatrucia dawka dobową acetylocysteiny powinna wynosić około 300 mg/kg mc. (około 20 g na dobę dla osoby dorosłej).

W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych produkt należy rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu i podawać w powolnym wlewie kroplowym. U dzieci i pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg objętość roztworu glukozy lub roztworu chlorku sodu należy proporcjonalnie zmniejszyć (ale nie poniżej 50 ml).

Schemat dawkowania produktu Acetylcysteine SANDOZ w ostrym zatruciu paracetamolem:

Dorośli:

Dawka acetylocysteiny	Objętość roztworu podanego we wlewie kroplowym	Czas wlewu
150 mg/kg mc.	200 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu	15 minut
50 mg/kg mc.	500 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu	4 godziny
100 mg/kg mc.	1000 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu	16 godzin

Łącznie: dożylnie 300 mg acetylocysteiny/kg mc. przez pierwszych 20 godzin leczenia.

Dzieci

W leczeniu zatruc paracetamolem u dzieci stosuje się takie same dawki w przeliczeniu na masę ciała i taki sam tryb postępowania, jak w leczeniu dorosłych. Objętość płynu podawanego dożylnie należy modyfikować w zależności od wieku i masy ciała dziecka. Przeciążenie płynem stanowi potencjalne ryzyko niewydolności krążenia.

- Dzieci o masie ciała ≥ 20 kg:

Dawka acetylocysteiny	Objętość roztworu podanego we wlewie kroplowym	Czas wlewu
150 mg/kg mc.	100 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu	15 minut
50 mg/kg mc.	250 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu	4 godziny
100 mg/kg mc.	500 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu	16 godzin

- Dzieci o masie ciała < 20 kg:

Objętość do wlewów (przy zastosowaniu tych samych dawek) ustala lekarz prowadzący.

U pacjentów, u których ryzyko hepatotoksycznego działania dużych dawek paracetamolu jest większe (np. pacjentów z AIDS, niedożywionych, leczonych ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem oraz uzależnionych od alkoholu), leczenie produktem Acetylcysteine SANDOZ należy rozpocząć jak najwcześniej i przy mniejszym stężeniu paracetamolu w surowicy niż u pozostałych osób.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na acetylocysteinę, sodu edetynian (pochodną etylenodiaminy) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zmniejszona zdolność odkrztuszania wydzieliny (np. u małych dzieci lub osób w podeszłym wieku), jeśli pacjentom nie zapewni się fizykoterapii oddechowej.

Produktu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Wyjątkowo ostrożnie stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, z nadreaktywnością oskrzeli oraz niewydolnością oddechową. Pacjentów tych należy w trakcie leczenia wnikliwie obserwować i w razie wystąpienia skurczu oskrzeli rozpocząć leczenie objawowe.
- Istnieją dowody na występowanie zwiększonego ryzyka rozwoju reakcji rzekomoanafilaktycznej u pacjentów z atopią lub astmą w wywiadzie. W trakcie leczenia należy ściśle obserwować pacjentów z astmą oskrzelową.
- Ostrożnie stosować u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, czynną lub w wywiadzie, lub z żylakami przełyku.
- Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w następstwie dożylnego stosowania acetylocysteiny jest większe, jeśli lek jest podawany zbyt szybko lub w dużej dawce. Aby zmniejszyć to ryzyko, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących sposobu podawania, przedstawionych w punkcie 4.2.
- Acetylocysteina, zwłaszcza na początku stosowania, może powodować upłynnienie wydzieliny oskrzelowej i zwiększenie jej objętości. U pacjentów ze zmniejszoną zdolnością odkrztuszania należy zastosować odpowiednie postępowanie (np. drenaż i odsysanie).
- Acetylocysteina podawana w dużych dawkach jako odtrutka może wydłużyć czas protrombinowy. Podczas leczenia należy ściśle kontrolować parametry krzepnięcia, zwłaszcza u pacjentów, u których może być konieczne przeszczepienie wątroby.
- Specyficzny, siarkowy zapach produktu leczniczego nie świadczy o jego rozkładzie, lecz jest spowodowany obecnością siarki w cząsteczce leku.
- Podczas stosowania acetylocysteiny bardzo rzadko notowano ciężkie reakcje skórne, tj. zespół Stevensa-Johnsona i zespół Lyella. Należy poinformować pacjenta, aby w razie wystąpienia zmian na skórze lub błonach śluzowych, niezwłocznie zwrócił się o pomoc medyczną.

- Leczenie acetylocysteina podawaną dożylnie można prowadzić tylko pod ścisłym nadzorem medycznym. Działania niepożądane występują częściej, jeśli produkt leczniczy podaje się za szybko lub w zbyt dużej ilości. Należy ściśle przestrzegać zaleconego dawkowania, przedstawionego w punkcie 4.2.
- Acetylocysteinę należy podawać ostrożnie pacjentom o masie ciała mniejszej niż 40 kg ze względu na ryzyko hiperwolemii i, w konsekwencji, hiponatremii oraz napadów drgawek. Należy ściśle przestrzegać zaleconego dawkowania.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera około 49 mg sodu na ampułkę 3 ml, co odpowiada 2,45% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Jednoczesne stosowanie acetylocysteiny i leków przeciwkaszlowych może spowodować niebezpieczne zaleganie wydzieliny na skutek zmniejszenia odruchu kaszlowego. Takie skojarzone leczenie wymaga szczególnie uważnego rozpoznania.
- Znane są interakcje acetylocysteiny z niektórymi antybiotykami, jednak jest to mało istotne w przypadku zastosowania produktu Acetylcysteine SANDOZ w zatruciu paracetamolem.
- Duże dawki acetylocysteiny mogą wydłużać czas protrombinowy (patrz punkt 4.4).
- Acetylocysteina nasila działanie jednocześnie stosowanej nitrogliceryny i innych azotanów, polegające na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i hamowaniu agregacji płytek krwi. Dotychczas nie ustalono znaczenia klinicznego tego zjawiska. Jeśli konieczne jest jednoczesne pozajelitowe podawanie nitrogliceryny i acetylocysteiny, należy kontrolować, czy u pacjenta nie występuje niedociśnienie tętnicze (również znaczne). Na niedociśnienie może wskazywać ból głowy.
- Acetylocysteina może zakłócać oznaczanie salicylanów w osoczu metodą kolorymetryczną oraz ketonów w osoczu i moczu metodą z nitroprusydkiem sodu.

Niezgodności

Ze względu na ryzyko niezgodności fizycznych, produktu Acetylcysteine SANDOZ nie należy podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi: penicylinę, ampicylinę, cefalosporyny, erytromycynę, niektóre tetracykliny, amfoterycynę B. Należy unikać zwłaszcza mieszania leków w strzykawce lub we wlewie oraz podawania ich w krótkim odstępie czasu do tej samej żyły, przez to samo wkłucie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania acetylocysteiny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz także punkt 5.3).

Acetylocysteinę należy stosować w okresie ciąży tylko po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Ryzyko uszkodzenia wątroby matki i płodu w wyniku zatrucia paracetamolem jest prawdopodobnie dużo większe niż potencjalne ryzyko wywołane zastosowaniem acetylocysteiny.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania acetylocysteiny do mleka kobiet karmiących piersią. Acetylocysteinę należy stosować w okresie karmienia piersią tylko po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu acetylocysteiny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ produktu Acetylcysteine SANDOZ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na częstości ich występowania:

bardzo często: ($\geq 1/10$)

często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: krwotok, niedociśnienie tętnicze

Częstość nieznana: uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, biegunka

Rzadko: niestrawność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, świąd, wyprysk

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne (tj. zespół Stevensa-Johnsona i zespół Lyella)*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: gorączka,

Częstość nieznana: obrzęk twarzy

* notowane w związku czasowym ze stosowaniem acetylocysteiny. W większości wypadków stosowany był jednocześnie co najmniej jeden inny lek, który mógł nasilić opisane reakcje.

W razie pojawienia się nowych zmian na skórze i błonach śluzowych, należy natychmiast przerwać stosowanie acetylocysteiny i niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

W szeregu badań potwierdzono zmniejszoną agregację płytek w obecności acetylocysteiny, jednak nie jest jeszcze możliwa ocena znaczenia klinicznego tego działania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania po podaniu dożylnym odpowiadają nasilonym reakcjom niepożądanym wymienionym wyżej w punkcie 4.8.

Leczenie

W razie konieczności należy przerwać podawanie produktu leczniczego oraz wdrożyć leczenie objawowe i (lub) podtrzymujące.

Nie ma szczególnej odtrutki. Acetylocysteina usuwana jest metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe produkty lecznicze, antidota, kod ATC: V03AB23

Acetylocysteina jest pochodną aminokwasu L-cysteiny. Jest źródłem wolnych grup sulfhydrylowych (-SH), które wykazują zdolność wiązania wolnych rodników tlenowych.

Dzięki małej masie cząsteczkowej lek łatwo przenika przez błony komórkowe do wnętrza komórek, gdzie ulega deacetylacji, uwalniając L-cysteinę - substrat niezbędny do syntezy glutationu. Glutation jest peptydem o bardzo dużej reaktywności, który występuje powszechnie w tkankach zwierząt i ludzi i jest niezbędny do podtrzymania czynności życiowych komórki. Wychwytuje on reaktywne czynniki elektrofilowe, chroniąc komórki przed uszkodzeniem przez toksyny. Dzięki swym właściwościom przeciwutleniającym acetylocysteina jest stosowana jako alternatywny substrat glutationu, wspomagający obronę komórki przed działaniem szkodliwych substancji. Związki te działają cytotoksyczne po wyczerpaniu zapasów endogennego glutationu, prowadząc do uszkodzenia wątroby, encefalopatii i zgonu (np. w przypadku zatrucia paracetamolem). Odpowiednio szybkie podanie acetylocysteiny znacznie zwiększa stężenie glutationu, który wiąże hepatotoksyczny metabolit paracetamolu, N-acetylo-para-aminobenzochinon. Skuteczność postępowania odtruwającego zależy od czasu, jaki upłynął między przedawkowaniem a rozpoczęciem podawania produktu Acetylocysteine SANDOZ.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym acetylocysteina jest metabolizowana w wątrobie do cysteiny (czynnego farmakologicznie metabolitu), diacetylocysteiny i cystyny oraz innych mieszanych związków disiarczkowych. W organizmie występuje w 3 różnych postaciach: częściowo jako wolny związek, częściowo związana z białkami poprzez nietrwałe mostki disiarczkowe, a częściowo jako wbudowany aminokwas. Acetylocysteina wydalana się przez nerki prawie wyłącznie w postaci nieaktywnego metabolitu (nieorganicznego siarczynu, diacetylocysteiny).

Badania farmakokinetyczne wykazały, że po podaniu dożylnym 200 mg acetylocysteiny maksymalne stężenie w surowicy wynosi 120 $\mu\text{mol/l}$, a postaci zredukowanej 75 $\mu\text{mol/l}$. Całkowita objętość dystrybucji acetylocysteiny wynosi 0,47 l/kg, a postaci zredukowanej 0,59 l/kg. Klirens osoczowy wynosi 0,11 l/h/kg (całkowita) i 0,84 l/h/kg (zredukowana). Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 30–40 minut, a wydalanie przebiega według trzyfazowej kinetyki (fazy α , β oraz końcowej γ). Acetylocysteina przenika przez barierę łożyskową u szczurów i była wykrywana w płynie owodniowym. Nie ma danych dotyczących przenikania acetylocysteiny przez barierę krew-mózg u ludzi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak istotnych dla lekarza przepisującego lek przedklinicznych danych, które nie byłyby wymienione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek, roztwór 10%
Kwas askorbowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie zaleca się łączenia produktu Acetylcysteine SANDOZ w jednym roztworze z innymi lekami. Znane są fizyczne niezgodności lub inaktywacja w wyniku mieszania N-acetylocysteiny z niektórymi antybiotykami (patrz punkt 4.5).

Acetylocysteina może wchodzić w reakcje z gumą i metalami (m.in. żelazem, niklem, miedzią), dlatego istotne jest, aby roztwór miał kontakt jedynie ze szklanymi lub plastikowymi materiałami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z oranżowego szkła w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają 5, 10 lub 50 ampulek po 3 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułki z lekiem nie wymagają nacinania pilniczką. Ampułkę należy zwrócić białą kropką ku górze, wytrząsnąć zawartość z szyjki i odłamać górną część ampułki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7893

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 września 1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 października 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**