

1. LEGEMIDLETS NAVN

Acetylcysteine Macure 200 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 200 mg acetylcystein.

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 4 g acetylcystein.

Hvert hetteglass med 30 ml inneholder 6 g acetylcystein.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 20 ml inneholder 566 mg natrium.

Hver 30 ml inneholder 849 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs infusjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Et middel mot forgiftning ved overdosering av paracetamol.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling kan igangsettes ved mistanke om inntak av mer enn den terapeutiske dosen av paracetamol – uavhengig av tidspunktet for inntaket og uavhengig av resultatet av konsentrasjonen av S-paracetamol.

Optimal effekt av acetylcystein oppnås når det administreres innen 8-10 timer etter inntaket av paracetamol. Acetylcystein har vist effekt når det administreres innen 24 timer etter inntak av paracetamol.

Advarsel: Infusjonskonsentratet skal ikke administreres ufortynnet.

Se pkt. 6.6 Fortynningsmidler.

Administrasjonsmåte

Intravenøs behandling med Acetylcysteine Macure

Voksne og barn > 50 kg kroppsvekt

Doseregimet gjelder opptil en kroppsvekt på 110 kg. Pasienter som veier mer enn 110 kg behandles som for 110 kg. Doseregimet følges til behandlingen kan stanses i samsvar med stopperegel 1 eller stopperegel 2.

Dose 1: Bolus i 4 timer: 200 mg acetylcystein/kg kroppsvekt.

Dose 2: Fortsatt behandling i 16 timer: 100 mg acetylcystein/kg kroppsvekt.

Tilberedningsinstruksjoner er angitt i tabellen.

Doseringstabell for voksne

Forskrivning av acetylcystein til voksne (hvert hetteglass = 200 mg acetylcystein)		Sett ring rundt riktig vekt, dose og volum
Regime	Dose 1	Dose 2
Infusjon	Totalvolum 500 ml (fortynningsmiddel + acetylcystein)	Totalvolum 1 000 ml (fortynningsmiddel + acetylcystein)
Infusjonsvarighet	0-4 timer	16 timer
Dose	200 mg per kg kroppsvekt	100 mg per kg kroppsvekt
Pasientens vekt (kg)	Hetteglassvolum (ml) ¹	Hetteglassvolum (ml)
40-49	45	22,5
50-59	55	27,5
60-69	65	32,5
70-79	75	37,5
80-89	85	42,5
90-99	95	47,5
100-110	105	52,5
> 110 (maks. dose)	105	52,5

¹ Doseberegninger er basert på vekten i midten av hvert bånd.

Stopperegel 1

Hvis det ikke er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 E/l) i blodet etter 16 timers acetylcysteinbehandling og P-paracetamol er < 0,150 mmol/l, stanses behandlingen med acetylcystein (dvs. etter totalt 20 timers behandling).

Hvis det er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 E/l) etter 16 timer og/eller en P-paracetamol > 0,150 mmol/l, gjenopptas behandlingen med acetylcystein ved å gjenta "dose 2".

Stopperegel 2

Når det oppstår 3 etterfølgende målinger (tatt med minst 8 timers mellomrom) med økende koagulasjonsfaktor (reduksjon i INR) eller et stasjonært nivå kombinert med normal eller avtakende P-ALAT, kan behandlingen stoppes.

Pediatrik populasjon

Barn < 50 kg kroppsvekt

Dosen av Acetylcysteine Macure er den samme som for voksne. Det skal imidlertid benyttes et mindre væskevolum enn for voksne for å unngå overhydrering (se tabell).

Tilberedningsinstruksjoner er angitt i tabellen.

Stoppereglene for voksne gjelder også for barn.

Behandlingsregimet for barn < 50 kg (barn > 50 kg følger behandlingen for voksne):

	N-acetylcystein (200 mg/ml) dose i mg	Fortynning (isoton glukose)	Sluttkonsentrasjon i infusjonsvæsken, oppløsning	Infusjons- hastighet
Oppstart (0-4 timer)	200 mg/kg infundert over 4 timer (50 mg/kg/time)	Barn < 50 kg: 10 000 mg (50 ml) acetylcystein fortynnes i 150 ml isoton glukose	50 mg/ml	1 ml/kg/time over 4 timer
Vedlikehold (min. 16 timer avhengig av	100 mg/kg over 16 timer (0,50 ml/kg på	Barn < 50 kg: 3,125 mg (15,7 ml)	6,25 mg/ml	1 ml/kg/time over min. 16 timer

resultater av leverfunksjons- tester)	16 timer) 6,25 mg/kg/time	acetylcystein i 484,3 ml isoton glukose		
--	------------------------------	---	--	--

Nedsatt nyrefunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data for å fastslå om dosejustering er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det faktiske doseregimet skal justeres i henhold til lokale medisinske standarder.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravenøs administrasjon av acetylcystein skal utføres under nøye medisinsk tilsyn. Risikoen for bivirkninger som følge av intravenøs infusjon av acetylcystein er større hvis legemidlet administreres i for store mengder og/eller for hurtig.

Administrer som angitt i pkt. 4.2.

Administrasjon av acetylcystein skal ikke påvirke bruken av andre terapeutiske tiltak (ventrikkelskylling, administrering av adsorbenter).

Anafylaktoide reaksjoner

Anafylaktoide reaksjoner/overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme ved bruk av acetylcystein, spesielt ved oppstartsdosen. Pasienten skal overvåkes nøye i denne perioden for tegn på anafylaktoid reaksjon. Fatale utfall er rapportert i sjeldne tilfeller.

Anafylaktoide reaksjoner/overfølsomhetsreaksjoner overfor acetylcystein forekommer som regel 15 til 60 minutter etter starten av infusjonen. I mange tilfeller avtar bivirkningene når infusjonen opphører. Et antihistamin kan være nødvendig, og i noen tilfeller kreves bruk av kortikosteroider.

De fleste anafylaktoide reaksjoner kan behandles ved midlertidig å stanse acetylcysteininfusjonen, administrere støttende tiltak og gjenoppta infusjonen med langsommere infusjonshastighet.

Bronkial astma

Det er påvist at pasienter med atopi og astma i anamnesen kan ha økt risiko for å utvikle en anafylaktoid reaksjon.

Pasienter med bronkial astma skal derfor overvåkes nøye under behandlingen. Hvis bronkospasme inntreffer, skal man stanse behandlingen umiddelbart og ta kontakt med lege.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og Lyells syndrom har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller med tidsmessig sammenheng ved bruk av acetylcystein. I de fleste tilfeller kunne det identifiseres minst ett annet mistenkt legemiddel som mer sannsynlig var årsaken til det mukokutane syndromet. Av denne grunn skal pasienten overvåkes nøye og egnede tiltak treffes hvis det oppstår nye endringer i huden eller slimhinnene.

Væske og elektrolytter

Forsiktighet skal utvises ved administrering av antidotkonsentrasjoner til pasienter som veier under 40 kg på grunn av den mulige risikoen for væskeoverbelastning, som kan føre til hyponatremi, kramper og dødsfall.

Koagulasjon

Høye doser av intravenøst administrert acetylcystein kan ha en effekt på protrombintid og relaterte parametre (INR).

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 566 mg natrium per 20 ml hetteglass, tilsvarende 28,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen person, eller 849 mg natrium per 30 ml hetteglass, tilsvarende 42,45 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen person.

Pediatrisk populasjon

Acetylcystein har også mukolytiske egenskaper. De fysiologiske egenskapene til luftveien hos barn under 2 år kan begrense deres evne til å hoste opp slim, hvilket kan føre til luftveisobstruksjoner. Egnede tiltak skal treffes ved behov.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med andre legemidler

Samtidig oppløsning av acetylcystein med andre legemidler er ikke anbefalt. Forutgående blanding av acetylcystein med antibiotika skal unngås på grunn av muligheten for å deaktivere antibiotika *in vitro* (spesielt beta-laktamantibiotika).

Samtidig bruk av nitroglyserin og acetylcystein er påvist å resultere i betydelig hypotensjon og dilatasjon av temporalarterien. Ved behov for samtidig bruk av acetylcystein og nitroglyserin skal pasienter overvåkes for utvikling av hypotensjon (potensielt alvorlig) og advares om at det kan utvikles hodepine.

Interaksjon med laboratoriefunn

Acetylcystein kan påvirke resultatene av kolorimetriske salisylatanalyser.

Ved høye doser kan acetylcystein øke urinutskillelsen av samtidig administrerte metaller (f.eks. aurotiomalat).

Acetylcystein kan påvirke resultatene av ketontester for urin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av acetylcystein hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Acetylcystein går over i placenta. Begrensede data på bruk av høye doser acetylcystein ved behandling av akutt overdosering av paracetamol antyder imidlertid ingen risiko for graviditet. Ved behov kan acetylcystein brukes ved paracetamolforgiftning under graviditet.

Amming

Ingen effekter forventes på spedbarn som ammes ved bruk av acetylcystein. Amming er imidlertid ikke anbefalt ved forgiftning.

Fertilitet

Det er ingen kjente data på effekten av acetylcystein på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har ikke vist skadelige effekter på fertilitet hos mennesker ved anbefalt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Acetylcysteine Macure har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Bivirkningene av acetylcystein er primært anafylaktoide og forbundet med overfølsomhet: urtikaria, hudutslett, pruritus og dyspné er de vanligste symptomene.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert fra erfaringer etter markedsføring i tabellen nedenfor, oppført etter organsystem. Frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Organklasser	Bivirkning – frekvens ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, overfølsomhet
Endokrine sykdommer	Svette, nedsatt ureanivå i blodet, acidose, cyanose
Psykiatriske lidelser	Angst
Nevrologiske sykdommer	Ansikts- eller øyesmerter, generalisert anfall
Øyesykdommer	Hovne øyne, tåkesyn
Hjertesykdommer	Bradykardi, takykardi
Karsykdommer	Hypertensjon, vasodilatasjon, rødme, besvimelse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, smerter eller trykk i brystet, respirasjons- eller hjertestans, stridor, bronkospasme, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Nedsatt leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Angioødem, urtikaria, rødme, hudutslett, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artropati, artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Overfølsomhetsreaksjoner, malaise, økt kroppstemperatur, ekstravasasjon, reaksjoner på injeksjonsstedet, ansiktsødem
Undersøkelser	Redusert blodtrykk Forlenget protrombintid

* Ikke kjent: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Vasodilatasjon og rødme er “normale” farmakologiske effekter av acetylcystein i høye doser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mer alvorlige anafylaktoide reaksjoner / overfølsomhetsreaksjoner er rapportert der pasienter utviklet angioødem, bronkospasme, takykardi og hypotensjon. Bruk av intravenøst acetylcystein som antidot ved overdosering av paracetamol har i svært sjeldne tilfeller resultert i dødsfall.

Nedsatt trombocyttaggregasjon ved tilstedeværelse av acetylcystein er bekreftet i ulike studier. Den kliniske betydningen av dette har ennå ikke blitt fastslått.

Overfølsomhetsreaksjoner som generalisert erytematøst utslett, kløe, kvalme, svimmelhet og alvorlig kortpustethet med bronkospasme og takykardi er rapportert med intravenøs bruk av acetylcystein som et antidot ved paracetamolforgiftning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Etter intravenøs administrasjon ved overdosering kan det i tillegg til kvalme, svimmelhet og oppkast oppstå effekter som minner om en anafylaktoid reaksjon, for eksempel rhinoré, urtikaria, angioødem, bronkospasme og hypotensjon, som oppført i pkt. 4.8 Bivirkninger, men som kan være mer alvorlig.

Behandling

Behandling av overdosering tar utgangspunkt i å stanse administrasjon av infusjonen, samt symptomatisk behandling og gjenopplivning. Det finnes ikke et spesifikt antidot; acetylcystein er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03AB23

Acetylcystein er et antidot.

Acetylcystein reduserer hepatotoksisitet av NAPQI (N-acetyl-p-benzokinonimin), den svært reaktive intermediære metabolitten etter inntak av en høy dose paracetamol, ved bruk av følgende mekanismer:

- Acetylcystein er en forløper ved syntese av glutation, og vedlikeholder derfor cellenes glutationnivå ved et nivå som er tilstrekkelig for å deaktivere NAPQI. Dette antas å være den viktigste mekanismen, hvilket innebærer at acetylcystein er effektivt i de tidlige stadiene av paracetamolforgiftning, med en gunstig effekt hos pasienter behandlet innen 8-10 timer etter overdosering.
- Hvis acetylcysteinbehandlingen tas senere enn 8-10 timer etter overdosering med paracetamol, reduseres effekten progressivt ved tilstedeværelse av hepatotoksisitet (basert på serumindikatorer), avhengig av intervallet mellom overdoseringen og oppstart av behandlingen.
- Acetylcystein er fremdeles effektivt hvis det brukes innen 12 timer etter inntak av paracetamol, når mesteparten av analgetikumet har blitt konvertert til den reaktive metabolitten. Acetylcystein antas å være effektivt i dette stadiet ved å redusere oksiderte tiolgrupper i nøkkelenzymer.

Gjeldende evidens viser at acetylcystein fremdeles har en gunstig effekt hvis det gis innen 24 timer etter overdosering. I dette avanserte stadiet av paracetamol-hepatotoksisitet er de gunstige effektene av acetylcystein å forbedre systemisk hemodynamikk og oksygentransport, men mekanismen bak dette har ikke blitt klarlagt ennå.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Acetylcystein er distribuert i umetabolisert form (20 %) og i metabolisert (aktiv) form (80 %), og finnes primært i leveren, nyrene, lungene og bronkial sekresjon. Distribusjonsvolumet av acetylcystein varierer fra 0,33 til 0,47 l/kg. Omtrent 50 % er proteinbundet etter fire timer, hvilket avtar til 20 % etter 12 timer.

Det er ikke kjent om acetylcystein kan krysse blod-hjernebarrieren eller om det skilles ut i morsmelk hos mennesker. Acetylcystein går over i placenta.

Biotransformasjon

Etter peroral bruk gjennomgår acetylcystein hurtig og omfattende metabolisme i tarmveggen og leveren. De resulterende elementene er: cystein, den aktive hovedmetabolitten og diacetylcystin, en inaktiv metabolitt. Etter denne transformasjonsfasen deler acetylcystein og cystein samme metabolismevei.

Eliminasjon

Etter en enkel intravenøs dose av acetylcystein viser plasmanivåer av totalt acetylcystein en polyeksponentiell reduksjon, med en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 5,6 timer. Renal clearance er fastslått til 0,11 l/time/kg og kan være omtrent 30 % av total clearance fra kroppen.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til acetylcystein er proporsjonal med den administrerte dosen i doseområdet 200 til 3 200 mg/m² for AUC og C_{max} .

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon som følge av alkoholisk cirrhose (Child-Pugh-score på 7-13) eller moderat nedsatt leverfunksjon som følge av primær eller sekundær biliær kolangitt (Child-Pugh-score 5-7), ble $t_{1/2}$ økt med 80 %, mens eliminasjonshastigheten ble redusert med 30 % sammenlignet med kontrollgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen kjente farmakokinetiske data hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatriske pasienter

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for acetylcystein er lengre hos nyfødte barn (11 timer) enn hos voksne (5,6 timer). Ingen informasjon er tilgjengelig for andre aldersgrupper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Dinatriumedetat
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

For administrasjon av legemidlet er det anbefalt å bruke tilførselssystemer og komponenter bestående av glass, silikon og plast.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Deaktivering av antibiotika av acetylcystein er så langt kun rapportert i tester *in vitro*, der stoffene ble direkte blandet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Dette legemidlet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

Den kjemiske og fysiske stabiliteten ved bruk er påvist å være mellom 4 mg/ml and 58,7 mg/ml i 24 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold ved bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass (4 g): Fargeløse hetteglass av type I forseglet med en grå EFTE-belagt bromobutylgummipropp og aluminiumsforsegling med en rød knapp i polypropylenplast, som inneholder acetylcystein 200 mg per ml.

30 ml hetteglass (6 g): Fargeløse hetteglass av type I forseglet med en grå EFTE-belagt bromobutylgummipropp og aluminiumsforsegling med en grønn knapp i polypropylenplast, som inneholder acetylcystein 200 mg per ml.

Pakningsstørrelser:

20 ml hetteglass (4 g): 1 × 20 ml hetteglass eller 4 × 20 ml hetteglass

30 ml hetteglass (6 g): 1 × 30 ml hetteglass eller 4 × 30 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Fortynningsmidler

Acetylcystein skal fortynnes til intravenøs infusjon ved bruk av 5 % glukoseoppløsning, 10 % glukoseoppløsning, 0,9 % natriumkloridoppløsning (fysiologisk saltvann) eller 5 % glukose- og 0,9 % natriumkloridoppløsning. Volumene som skal brukes er angitt i pkt. 4.2. Den fortynnete oppløsningen er gjennomsiktig, fargeløs eller svakt fiolett, med en lett svovellukt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15486

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. januar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

30.01.2025