

**18. december 2018**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Acetylcystein "SAD" koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

04901

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Acetylcystein "SAD"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat til infusionsvæske indeholder 200 mg acetylcystein.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 48 mg natrium pr. ml koncentrat til infusionsvæske (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Paracetamolforgiftning

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Behandlingen indledes alene på mistanke om indtagelse af mere end terapeutisk dosis af

paracetamol – uanset indtagelsestidspunktet. Man bør ikke afvente svar på S-paracetamol-koncentrationen. Behandlingsindikation genovervejes efter S-paracetamol taget mindst 4 timer efter tabletindtagelsen. Optimal effekt opnås ved administration inden 8-10 timer efter indtagelse af paracetamol. Acetylcystein har dog en vis effekt ved administration op til 24 timer efter paracetamolindtagelse.

*Advarsel:* Infusionskoncentratet må ikke gives ufortyndet.

Se pkt. 6.6 for fortyndingsmidler.

**Administration**

**Intravenøs behandling med Acetylcystein "SAD" infusionskoncentrat 200 mg/ml**

**(N-acetylcystein (NAC))**

Voksne og børn > 50 kg legemsvægt

Dosis gælder indtil en legemsvægt på 110 kg. Patienter der vejer mere doseres som 110 kg.

Regimet følges indtil behandlingen kan stoppes i henhold til stopregel 1 eller stopregel 2.

*Dosering 1:* Bolus over 4 timer: 200 mg Acetylcystein "SAD"/kg legemsvægt.

*Dosering 2:* Efterbehandling over 16 timer: 100 mg Acetylcystein "SAD"/kg legemsvægt.

*Stopregel 1*

Hvis der i blodprøverne efter 16 timers NAC-behandling ikke er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT < 70 E/l) samt en P-paracetamol < 0,150 mmol/l, stoppes behandlingen med NAC (dvs. efter i alt 20 timers behandling).

Hvis der efter 16 timer er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT > 70 E/l) og/eller en P-paracetamol > 0,150 mmol/l fortsættes behandlingen med NAC ved gentagelse af Dosering 2.

*Stopregel 2*

Når der i 3 på hinanden følgende målinger (med mindst 8 timers interval) er stigende koagulationsfaktorer (faldende INR) eller stationært niveau og samtidig normal eller faldende P-ALAT, kan behandlingen stoppes.

Pædiatrisk population

*Børn < 50 kg legemsvægt*

Acetylcystein "SAD" behandling doseres som til voksne, der skal dog anvendes mindre væskemængde end til voksne for at undgå overhydrering (se tabel).

Blandingsvejledning fremgår af tabellen.

Der gælder de samme stopregler for børn som for voksne.

**Behandlingsskema for børn < 50 kg (børn > 50 kg følger behandlingen for voksne):**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **N-acetylcystein**  **(200 mg/ml)**  **dosis er**  **angivet i mg** | **Blanding**  **(brug isotonisk**  **glukose)** | *Færdig*  *koncentration i*  *blandingen* | **Indløbshastighed** |
| Loading  (time 0‐4) | 200 mg/kg  gives over 4  timer  sv.t. 50  mg/kg/time | Børn < 50 kg:  10.000 mg (50  ml) NAC blandes  i 150 ml  isotonisk glukose | 50 mg/ml | 1 ml/kg/time i  4 timer |
| Vedligeholdelse  (minimum 16 timer  afhængig af  levertal) | 100 mg/kg over  16 timer  (0,50 ml/kg  over 16 timer)  sv.t. 6,25  mg/kg/time | Børn < 50 kg:  3.125 mg (15,7  ml) NAC i  484,3 ml  isotonisk glukose | 6,25 mg/ml | 1 ml/kg/time i  minimum 16  timer |

Nedsat nyrefunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær anafylaksi. Ved svær anafylaksi anvendes methionin.
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forsigtighed ved behandling af patienter med astma eller med bronkospasmer i anamnesen.

Pædiatrisk population

Ved behandling af børn bør volumen af infusionsvæske beregnes ud fra barnets vægt og alder for at undgå et for stort væskeindtag (se punkt 4.2).

Behandlingen medfører ofte i sig selv et mindre fald i PP.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 48 mg natrium pr ml koncentrat til infusionsvæske. Dette svarer til 2,4 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Glycerylnitrat

*Mulig mekanisme*

Nitraters vasodilaterende effekt beror på en øgning af cyklisk guanosinmonophosphat gennem en interaktion med sulfhydryl-grupper. Acetylcystein er en doner af sulfhydryl-grupper og kan derfor øge effekten af glycerylnitrat.

*Effekt*

Signifikant hypotension og øget temporal arteriedilation, men reduceret forekomst af akut myokardieinfarkt (AMI) hos patienter med ustabil angina pectoris.

Patienten bør oplyses om øget risiko for hovedpine.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Data for anvendelse af Acetylcystein "SAD" hos gravide med paracetamolforgiftning indikerer ingen skadelig virkning på graviditeten eller fostret/det nyfødte barns sundhedstilstand. Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke andre relevante epidemiologiske data. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Klinisk erfaring indikerer at Acetylcystein "SAD" kan anvendes til gravide med paracetamolforgiftning. Acetylcystein passerer placenta. Acetylcysteinbehandling synes at have en beskyttende effekt for både moderen og fosteret.

Amning

Der er begrænset information om acetylcysteins udskillelse i modermælk hos mennesker og dyr. Det kan ikke udelukkes, at amning medfører en risiko for barnet. En vurdering af, om behandlingen skal seponeres, eller amningen skal ophøre, bør afveje fordelene for moderen med fordelene ved amning for barnet.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Acetylcystein "SAD" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| **Undersøgelser**  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Nedsat serum-carbamid. |
| **Hjerte**  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Takykardi, hjertestop, cyanose. |
| **Blod og lymfesystem**  Meget almindelig (1/10)  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Nedsat protrombintid.  Trombocytopeni, purpura. |
| **Nervesystemet**  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Synkoper, epileptiske anfald. |
| **Øjne**  Almindelig (1/100 til <1/10)  Meget sjælden (<1/10.000) | Øjensmerter.  Blindhed, sløret syn. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  Almindelig (1/100 til <1/10)  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Bronkospasmer, vejrtrækningsproblemer.  Hoste, hivende åndedræt (stridor), respirationsstop. |
| **Mave-tarm-kanalen**  Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Kvalme, opkastning, diaré. |
| **Hud og subkutant væv**  Almindelig (1/100 til <1/10)  Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Angioødem, hududslæt, urticaria.  Rødmen, kløe. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Artralgi, artropati. |
| **Vaskulære sygdomme**  Almindelig (1/100 til <1/10)  Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Hypotension, vasodilation.  Hypertension. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Der kan forekomme reaktioner ved injektionsstedet som brystsmerter, utilpashed, forhøjet temperatur. |
| **Immunsystemet**  Almindelig (1/100 til <1/10) | Anafylaksi, hypersensibilitetsreaktioner. |
| **Lever og galdeveje**  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Nedbrydelse af leveren. |
| **Psykiske forstyrrelser**  Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Angst. |

Patienten bør monitoreres med henblik på udvikling af allergiske og egentlige anafylaktiske reaktioner. Behandlingen med acetylcystein fortsættes dog uanset bivirkninger, idet bivirkningerne behandles som anført nedenfor. I tilfælde af livstruende bivirkninger skiftes behandlingen til L-methionin.

Hypokaliæmi og EKG-forandringer er set under paracetamolforgiftning. Det anbefales derfor at monitorere serum-kalium under behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

* 1. **Overdosering**

Der er en teoretisk risiko for hepatisk encefalopati. Der er rapporter om at overdosering med acetylcystein medfører de samme anafylaktiske reaktioner, om end i en mere udtalt i grad, som nævnt i punkt 4.8.

De anafylaktiske reaktioner behandles på almindelig vis med pausering af NAC infusionen og antihistaminer eller kortikosteroider. Der findes ikke nogen antidot mod acetylcystein.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 03 AB 23. Antidoter.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Acetylcystein er det N-acetylerede derivat af aminosyren cystein.

Forgiftning med paracetamol medfører dannelse af en arylerende cytotoksisk metabolit, som uskadeliggøres ved konjugering til glutathion. Ved indgift af meget høje doser paracetamol tømmes lageret af glutathion, så inaktiveringen af den cytotoksiske metabolit til sidst nedsættes. Samtidig øges metaboliseringen af paracetamol via alternative veje.

Acetylcystein menes at beskytte leveren ved at genskabe/bibeholde glutathion eller ved at virke, som et alternativt substrat for konjugeringen af den cytotoksiske metabolit.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Proteinbinding er 20-50 % efter i.v. administration. Maksimum på ca. 50 % efter 4 timer og minimum på ca. 20 % efter 12 timer. Acetylcystein passerer placenta.

Biotransformation

Hurtig og omfattende metabolisering i leveren og i tyndtarmens væg.

Elimination

Acetylcystein udskilles hovedsageligt via nyrerne, mens kun en lille del udskilles via fæces.Halveringstiden er 2-3 timer.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

Ingen oplysninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Glasinfusionsbeholder (100 ml), glastype I, Ph.Eur.

Glasinfusionsbeholder (100 ml), glastype II, Ph.Eur.

Pakningsstørrelser: 100 ml.

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Kan blandes med isotonisk glukose-opløsning og isotonisk NaCl-opløsning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Amgros I/S

Dampfærgevej 22

Postbox 2593

2100 København Ø

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

08591

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. februar 1987

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2018