

 10. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Acetylcysteine "Macure", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33482

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Acetylcysteine "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder 200 mg acetylcystein.

Et hætteglas med 20 ml indeholder 4 g acetylcystein.

Et hætteglas med 30 ml indeholder 6 g acetylcystein.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

20 ml indeholder 566 mg natrium.

30 ml indeholder 849 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs infusionsvæske, opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Antidot ved overdosis af paracetamol.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen kan indledes ved mistanke om indtagelse af mere end den terapeutiske dosis af paracetamol – uanset indtagelsestidspunktet og uafhængigt af svaret på S-paracetamolkoncentrationen.

Optimal effekt af acetylcystein opnås ved administration inden for 8‑10 timer efter indtagelse af paracetamol. Acetylcystein har vist effekt ved administration op til 24 timer efter indtagelse af paracetamol.

*Advarsel:* Infusionskoncentratet må ikke gives ufortyndet.

Se pkt. 6.6 for fortyndingsmidler.

**Administration**

**Intravenøs behandling med Acetylcysteine "Macure"**

Voksne og børn > 50 kg kropsvægt

Doseringsregimet gælder indtil en kropsvægt på 110 kg. Patienter, der vejer mere end 110 kg, doseres som 110 kg. Doseringsregimet følges, indtil behandlingen kan stoppes i henhold til stopregel 1 eller stopregel 2.

*Dosering 1*: Bolus i 4 timer: 200 mg acetylcystein/kg kropsvægt.

*Dosering 2*: Kontinuerlig behandling i 16 timer: 100 mg acetylcystein/kg kropsvægt.

Klargøringsanvisninger er anført i tabellen.

**Doseringsskema for voksne**

|  |  |
| --- | --- |
| Ordination af acetylcystein til voksne(hvert hætteglas = 200 mg/ml acetylcystein) | Sæt ring om den korrekte vægt, dosering og volumen |
| Regime | Dosering 1 | Dosering 2 |
| Infusion | Samlet volumen på 500 ml (solvens + acetylcystein) | Samlet volumen på 1.000 ml (solvens + acetylcystein) |
| Infusionens varighed | 0‑4 timer | 16 timer |
| Dosis | 200 mgpr. kg legemsvægt | 100 mgpr. kg legemsvægt |
| Patientens vægt (kg) | Hætteglasvolumen (ml)1 | Hætteglasvolumen (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. dosis) | 105 | 52,5 |

1 Dosisberegningerne er baseret på vægten i midten af intervallet.

*Stopregel 1*

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

Hvis der er tegn på hepatocellulær skade (P-ALAT > 70 E/l) efter 16 timers acetylcysteinbehandling, og/eller P-paracetamol > 0,150 mmol/l, fortsættes behandlingen med acetylcystein ved at gentage ”dosering 2”.

*Stopregel 2*

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

Pædiatrisk population

*Børn < 50 kg legemsvægt*

Dosis af Acetylcysteine "Macure" er den samme som til voksne. Der skal dog anvendes en mindre væskemængde end til voksne for at undgå overhydrering (se tabel).

Klargøringsanvisninger er anført i tabellen.

Der gælder de samme stopregler for børn som for voksne.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **N-acetylcystein (200 mg/ml) dosis i mg** | **Fortynding****(isotonisk glucose)** | *Færdig koncentration i infusionsopløsningen* | **Infusionshastighed** |
| Loading (0‑4 timer) | 200 mg/kg infunderet over 4 timer (50 mg/kg/t) | Børn < 50 kg: 10.000 mg (50 ml) acetylcystein fortyndes i 150 ml isotonisk glucose | 50 mg/ml | 1 ml/kg/t i 4 timer |
| Vedligeholdelse (min. 16 timer afhængigt af resultater af leverfunktions tests) | 100 mg/kg i 16 timer (0,50 ml/kg i 16 timer) = 6,25 mg/kg/t | Børn < 50 kg: 3,125 mg (15,7 ml) acetylcystein i 484,3 ml isotonisk glucose | 6,25 mg/ml | 1 mg/kg/t i min. 16 timer. |

Nedsat nyrefunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig for patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data, som kan fastslå, om en dosisjustering er nødvendig hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion.

*Det faktiske dosisregime bør justeres i henhold til lokale standarder.*

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den intravenøse administration af acetylcystein bør finde sted under streng lægelig overvågning. Risikoen for bivirkninger som følge af intravenøs infusion af acetylcystein er højere, hvis lægemidlet administreres i for store mængder og/eller for hurtigt.

Administrer som anført i pkt. 4.2.

Administration af acetylcystein bør ikke påvirke anvendelsen af andre terapeutiske foranstaltninger (ventrikelskylning, administration af adsorbenter).

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner kan forekomme med acetylcystein, især ved den første *loading*-dosis. Patienten bør overvåges tæt for tegn på en anafylaktisk reaktion i denne periode. Der har i sjældne tilfælde været rapporter om dødsfald.

Anafylaktiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner på acetylcystein forekommer sædvanligvis mellem 15 og 60 minutter efter infusionens start. I mange tilfælde fortager bivirkningerne sig, efter at infusionen er stoppet. Et antihistamin kan være nødvendigt, og i nogle tilfælde er kortikosteroider nødvendige.

De fleste anafylaktiske reaktioner kan behandles ved midlertidig afbrydelse af acetylcysteininfusionen, administration af understøttende behandling og genoptagelse af infusionen med en lavere infusionshastighed.

Bronkial astma

Der er evidens for, at patienter med atopi og astma i anamnesen, kan have forhøjet risiko for at udvikle en anafylaktisk reaktion.

Patienter med bronkial astma skal derfor overvåges nøje under behandlingen. Hvis der forekommer bronkospasme, skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt, og en læge skal kontaktes.

Alvorlige hudreaktioner

Der har i meget sjældne tilfælde været rapporter om alvorlige hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse med en tidsmæssig forbindelse til anvendelse af acetylcystein. I de fleste tilfælde kunne mindst et andet mistænkt lægemiddel identificeres, som med større sandsynlighed var årsagen til det mukokutane syndrom. Patienten bør derfor overvåges tæt og passende foranstaltninger iværksættes, hvis der forekommer nye forandringer i hud eller slimhinder.

Væske og elektrolytter

Der skal udvises forsigtighed ved administration af antidotkoncentrationer til patienter med en kropsvægt på under 40 kg på grund af risiko for overhydrering, som kan resultere i hyponatriæmi, krampeanfald og død.

Koagulation

Høje doser af intravenøst administreret acetylcystein kan have en indvirkning på protrombintiden og relaterede parametre (INR).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 566 mg natrium pr. 20 ml hætteglas, svarende til 28,3 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen, eller 849 mg natrium pr. 30 ml hætteglas, svarende til 42,45 % af den WHO-anbefalede daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Acetylcystein har også mukolytiske egenskaber. På grund af de fysiologiske forhold i luftvejene hos børn under 2 år kan evnen til at hoste slim op være begrænset, hvilket kan føre til obstruktion af luftvejene. Om nødvendigt iværksættes passende foranstaltninger.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktion med andre lægemidler

Opløsning af acetylcystein sammen med andre lægemidler anbefales ikke.

Forudgående blanding af acetylcystein og antibiotika bør undgås på grund af potentiel *in vitro*-inaktivering af antibiotika (især ß-lactamantibiotika).

Det er eftervist at samtidig brug af nitroglycerin og acetylcystein kan føre til signifikant hypotension og dilatation af temporalarterien. Hvis samtidig brug af acetylcystein og nitroglycerin er nødvendig, bør patienterne overvåges for indtræden af hypotension (dette kan være alvorligt) og advares om potentiel hovedpine.

Interaktion med laboratorieresultater

Acetylcystein kan påvirke resultatet af kolorimetriske salicylatanalyser.

Ved høje doser kan acetylcystein forhøje urinudskillelsen af samtidigt administrerede metaller (f.eks. aurothiomalat).

Acetylcystein kan påvirke resultatet af urinprøver for ketoner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger begrænsede data fra anvendelse af acetylcystein til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Acetylcystein krydser placentabarrieren. Begrænsede data fra anvendelse af høje doser af acetylcystein til behandling af akut paracetamoloverdosis tyder dog ikke på nogen risiko for graviditeten.

Acetylcystein kan om nødvendigt anvendes ved paracetamolforgiftning under graviditet.

Amning

Der forventes ingen virkninger på ammede spædbørn under brug af acetylcystein. Amning anbefales dog ikke under forgiftning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kendte data vedrørende acetylcysteins indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier har ikke vist nogen skadelige virkninger på menneskers fertilitet ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3)

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Acetylcysteine "Macure" har ingen kendt påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

Bivirkningerne ved acetylcystein er hovedsageligt anafylaktiske og vedrører overfølsomhed: Urticaria, hududslæt, pruritus og dyspnø er de hyppigste symptomer.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i nedenstående tabel er indberettet efter markedsføring, og bivirkningerne er anført efter systemorganklasse. Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkning - hyppighed ikke kendt\* |
| Blod og lymfesystem | Trombocytopeni |
| Immunsystemet | Anafylaktisk shock, anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, overfølsomhed |
| Det endokrine system | Perspiration, fald i urea i blodet, acidose, cyanose |
| Psykiske forstyrrelser | Angst |
| Nervesystemet | Smerter i ansigt eller øjne, generaliserede kramper |
| Øjne | Fremstående øjne, sløret syn |
| Hjerte | Bradykardi, takykardi |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, vasodilatation, rødme, besvimelse |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste, smerter i eller trykkende fornemmelse for brystet, respirations- eller hjertestop, stridor, bronkospasme, dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | Opkastning, kvalme |
| Lever og galdeveje | Fald i leverfunktion |
| Hud og subkutane væv | Angioødem, urticaria, rødme, hududslæt, pruritus |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artropati, artralgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Overfølsomhedsreaktioner, utilpashed, temperaturstigning, ekstravasation, reaktioner på injektionsstedet, ansigtsødem |
| Undersøgelser | Fald i blodtrykForlænget protrombintid |

\*Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Vasodilatation og rødme er “normale” farmakologiske virkninger af høje doser acetylcystein.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret flere alvorlige anafylaktiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner, hvor patienter udviklede angioødem, bronkospasme, takykardi og hypotension. Anvendelse af intravenøs acetylcystein som antidot til overdosis af paracetamol har i sjældne tilfælde resulteret i dødsfald.

Et fald i trombocytaggregationen i forbindelse med acetylcystein er bekræftet i forskellige studier. Den kliniske betydning af dette er endnu ikke klarlagt.

Overfølsomhedsreaktioner som generaliseret erytematøst udslæt, kløe, kvalme, svimmelhed og svær staktåndethed med bronkospasme og takykardi er rapporteret i forbindelse med intravenøs anvendelse af acetylcystein som antidot ved paracetamolforgiftning.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Efter intravenøs administration af en overdosis kan der ud over kvalme, svimmelhed og opkastning forekomme virkninger, som ligner en "anfaylaktisk" reaktion, f.eks. rhinoré, urticaria, angiødem, bronkospasme og hypotension, som anført i pkt. 4.8 Bivirkninger, men de kan være kraftigere.

Behandling

Behandlingen af overdosering er baseret på ophør af administration af infusionen samt symptombehandling og genoplivning. Der er ingen specifik antidot; acetylcystein er dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidoter, ATC-kode: V03AB23.

Acetylcystein er en antidot.

Acetylcystein reducerer levertoksiciteten af NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinon-imin), den meget reaktive intermediære metabolit, efter indtagelse af høj dosis paracetamol med følgende mekanismer:

* Acetylcystein er en prækursor i syntesen af glutathion og opretholder derfor glutathionniveauet i cellerne på et niveau, som er tilstrækkeligt til at inaktivere NAPQI. Det antages, at dette er den vigtigste mekanisme, hvilket betyder, at acetylcystein virker i de tidlige stadier af paracetamolforgiftning med en gavnlig virkning hos patienter, der behandles inden for 8‑10 timer efter overdosen.
* Hvis acetylcysteinbehandlingen iværksættes mere end 8‑10 timer efter paracetamoloverdosen, mindskes virkningen progressivt ved tilstedeværelse af hepatotoksicitet (baseret på serumindikatorer), afhængigt af intervallet mellem overdosen og behandlingsstart.
* Acetylcystein er stadig virksomt, hvis det anvendes inden for 12 timer efter indtagelse af paracetamol, når det meste af analgetikummet er omdannet til sin reaktive metabolit. Acetylcystein menes at virke på dette stadie ved at reducere oxiderede thiolgrupper i nøgleenzymer.

Der er nu evidens for, at acetylcystein stadig har en gavnlig virkning, hvis det gives inden for 24 timer efter en overdosis. På dette fremskredne stadie af paracetamols hepatotoksicitet ligger acetylcysteins gavnlige virkning i at forbedre systematisk hæmodynamik og oxygentransport, men den underliggende mekanisme for, hvordan det sker, er endnu ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Acetylcystein fordeles i umetaboliseret form (20 %) og i metaboliseret (aktiv) form (80 %) og findes hovedsageligt i lever, nyrer, lunger og bronkiesekret. Acetylcysteins fordelingsvolumen varierer fra 0,33 til 0,47 l/kg. Cirka 50 % er proteinbundet efter fire timer, og dette falder til 20 % efter 12 timer.

Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt acetylcystein kan krydse blod-hjerne-barrieren, eller om det udskilles i modermælken hos mennesker. Acetylcystein krydser placentabarrieren.

Biotransformation

Efter oral anvendelse gennemgår acetylcystein en hurtig og omfattende metabolisering i tarmvæggen og leveren. De resulterende elementer er: cystein, den aktive hovedmetabolit, og diacetylcystin, en inaktiv metabolit. Efter denne transformationsfase deler acetylcystein og cystein den samme metaboliske vej.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis af acetylcystein, udviser plasmaniveauerne af total acetylcystein et poly-eksponentielt fald med en halveringstid (T½) på 5,6 timer. Den renale clearance er fastlagt til 0,11 l/t/kg og kan være ca. 30 % af den samlede kropsclearance.

Linearitet/non-linearitet

Acetylcysteins farmakokinetik er proportional med den administrerede dosis i dosisintervallet 200 til 3.200 mg/m2 for AUC og Cmax.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion som følge af alkoholcirrose (Child-Pugh-score på 7‑13) eller moderat nedsat leverfunktion som følge af primær eller sekundær biliær cirrose (Child-Pugh-score 5‑7), steg T½ med 80 %, mens eliminationshastigheden faldt med 30 % i forhold til kontrolgruppen.

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen kendte farmakokinetiske data hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Pædiatriske patienter*

Acetylcysteins gennemsnitlige halveringstid er længere hos nyfødte (11 timer) end hos voksne (5,6 timer). Der foreligger ingen oplysninger for andre aldersgrupper.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Til administration af lægemidlet anbefales det at anvende indgivelsessystemer og -komponenter af glas, silikone og plastik.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Acetylcysteins inaktivering af antibiotika er foreløbig kun rapporteret i *in vitro*-studier, hvor stofferne blev blandet direkte.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Produktet bør anvendes straks efter åbning.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug mellem 4 mg/ml og 58,7 mg/ml i 24 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstider og betingelser under brug brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

4 g/20 ml

Hætteglas af farveløst type-I glas forseglet med en grå ETFE-coatet bromobutylgummiprop og aluminiumsforsegling med en *rød* polypropylenplastikknap med acetylcystein 200 mg pr. ml.

6 g/30 ml

Hætteglas af farveløst type-I glas forseglet med en grå ETFE-coatet bromobutylgummiprop og aluminiumsforsegling med en *grøn* polypropylenplastikknap med acetylcystein 200 mg pr. ml.

Pakningsstørrelser

4 g/20 ml: 1×20 ml og 4×20 ml hætteglas.

6 g/30 ml: 1×30 ml og 4×30 ml hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Solvenser

Acetylcystein skal fortyndes til intravenøs infusion med 5 % glucoseopløsning, 10 % glucoseopløsning, 0,9 % natriumchloridopløsning (fysiologisk saltvand) eller 5 % glucose- og 0,9 % natriumchloridopløsning. Det volumen, der skal anvendes, er anført i pkt. 4.2. Den fortyndede opløsning er transparent, farveløs eller let violet med en let svovlagtig lugt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69657

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-