

 21. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vitamin C "Pascoe", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32037

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vitamin C "Pascoe"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 hætteglas med 50 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 2,5 g ascorbinsyre.

Koncentrationen er 50 mg/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Natriumhydrogencarbonat (50 ml af produktet indeholder 324 mg natrium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, lysegul opløsning.

pH-værdi varierer fra 6,2 til 7,4 og osmolaliteten er mellem 500 og 570 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af klinisk C vitaminmangel, som ikke kan behandles med en særlig diæt eller med oral substitutionsbehandling som:

* endotel dysfunktion f.eks. kardio-cirkulatoriske patologier
* efter operation eller traume
* hos kritisk syge patienter
* sepsis

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Den sædvanlige dosis er 0,5 til 1,0 g ascorbinsyre (svarende til 10-20 ml opløsning).

Afhængigt af sygdomssituationen kan op til 3 g ascorbinsyre pr. dag anvendes til infusion.

I studier med patienter med de beskrevne indikationer har følgende doser vist sig at være effektive:

- Endotel dysfunktion: 1-3 g (20-60 ml)

- Efter operation, efter traumer og hos kritisk syge patienter: 2-3 g (40- 60 ml).

- Sepsis: Mindst 1,5 g (30 ml)

Enkeltdoser på mere end 1 hætteglas er mulige (se pkt. 6.3 og 6.6).

*Pædiatrisk population*

Børn under 12 år må ikke få mere end 5-7 mg ascorbinsyre/kg kropsvægt pr. dag. Høje doser af Vitamin C "Pascoe" er kontraindiceret hos børn under 12 år (se pkt. 4.3).

Administration

Til intravenøs injektion eller infusion

Injektions-/infusionsbehandlingen skal udføres af en læge.

Varigheden af behandlingen afhænger af sygdomsforløbet og resultaterne fra laboratorietest.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Oxalaturolithiasis, hyperoxaluri.
* Jernophobning (f.eks. talassæmi, hæmokromatose, sideroblastisk anæmi, transfusioner med erytrocytkoncentrat).
* Nyreinsufficiens (***KDIGO GFR-stadie G4 og 5 (< 30ml/min/1,73m2***).
* Glucose 6 phosphat dehydrogenase mangel/-defekt.
* Børn under 12 år: høje doser af C-vitamin (se pkt. 4.2).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Nyreinsufficiens (KDIGO GFR-stadie G3 (30 til < 60 ml/min/1,73 m2)**

Patienter med nedsat nyrefunktion har en højere risiko for oxalatudfældning i urinen på grund af tilskud af C-vitamin. Derfor bør der foretages en tæt monitorering af nyrefunktionen (f.eks. GFR, albumin).

Patienter, der er disponeret for at danne nyresten, risikerer at udvikle calciumoxalatsten, når de anvender høje doser C-vitamin. Det frarådes at overskride en daglig indtagelse af C-vitamin på 100-200 mg hos patienter, der tidligere har lidt af tilbagevendende nyresten.

Dette lægemiddel indeholder 324 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 16 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Der skal sikres tilstrækkelig væskeindtagelse (cirka 1,5-2 l om dagen).

Det anbefales også at undgå yderligere oxalatrige fødevarer under behandlingen med ascorbinsyre

*Bemærk*

Efter administrationen af gramdoser kan niveauet af ascorbinsyre i urinen stige så meget, at det kan påvirke udførelsen af test for visse klinisk kemiske parametre (glucose, urinsyre, kreatinin, uorganisk phosphat), og testene kan give falske resultater. Test for okkult blod i afføringen kan også give falsk negative resultater.

**Bemærkning vedrørende behandling af diabetespatienter**

Parenteralt administreret ascorbinsyre kan påvirke analysen til bestemmelse af blodglucose.

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

Store doser ascorbinsyre kan gøre urinen sur, hvilket kan forårsage uventet renal tubulær reabsorption af sure lægemidler og dermed overdrevet respons. Omvendt kan basiske lægemidler udvise nedsat reabsorption, hvilket medfører en nedsat terapeutisk virkning. Store doser kan nedsætte respons på orale antikoagulantia.

Ascorbinsyre, der gives sammen med desferrioxamin til patienter med jernophobning for at få bedre jernudskillelse, kan forværre jerntoksiciteten, især for hjertet, i begyndelsen af behandlingen, hvor der er ekstra vævsjern. Derfor anbefales det, at patienter med normal hjertefunktion ikke får ascorbinsyre den første måned, efter at de er startet på desferrioxamin. Ascorbinsyre bør ikke gives sammen med desferrioxamin til patienter med hjertedysfunktion.

Patienter med nyresvigt, der får syreneutraliserende midler med aluminium og oralt citrat, kan udvikle en potentielt dødelig encefalopati på grund af markant øgede niveauer af aluminium i blodet. Der er tegn på, at C-vitamin kan interagere på samme måde.

Det er rapporteret, at samtidig administration af ascorbinsyre og fluphenazin har medført nedsatte plasmakoncentrationer af fluphenazin.

Ascorbinsyre er et stærkt reduktionsmiddel og påvirker adskillige laboratorietest baseret på oxidations reduktionsreaktioner. Specialiserede referencer bør konsulteres for specifikke oplysninger om laboratorietest interferens forårsaget af ascorbinsyre. En tidsforskel på 1 dag fra administration af Vitamin C "Pascoe" og laboratorietesten bør overvejes.

Da der ikke foreligger omfattende kliniske data, bør høje doser af C-vitamin tages tidsforskudt i forhold til kemoterapi eller strålebehandling. Hvis C-vitamin indgives før kemoterapi/strålebehandling, anbefales en tidsmæssig forskel på 24 timer. Hvis C vitamin indgives efter kemoterapi/strålebehandling, bør der være et interval på mindst 24 timer. For kemoterapeutika med en halveringstid > 6 timer, bør der være et interval på 3-4 halveringstider.

Lægemidler, der inducerer vævsdesaturation af ascorbinsyre, omfatter acetylsalicylsyre, nicotin fra cigaretter, alkohol, flere appetitnedsættende midler, jern, phenytoin, visse antikonvulsiva, østrogenkomponenten af orale præventionsmidler og tetracyclin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet og amning

Ascorbinsyre passerer placentabarrieren og udskilles i modermælken.

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Daglige doser på 100 til 500 mg ascorbinsyre bør ikke overskrides hos gravide og kvinder der ammer. På grund af det høje indhold af C-vitamin er Vitamin C "Pascoe" ikke egnet til brug ved graviditet.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis der opstår bivirkninger som beskrevet i pkt. 4.8 (svimmelhed, sløret syn), kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner imidlertid blive forringet.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er kategoriseret efter hyppighed som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

*Luftveje, thorax og mediastinum:*

Meget sjælden: Respiratoriske overfølsomhedsreaktioner, f.eks. dyspnø/åndedrætsbesvær.

*Hud og subkutane væv:*

Meget sjælden: Kutane overfølsomhedsreaktioner, f.eks. exanthem, urticaria, pruritus.

*Vaskulære sygdomme:*

Meget sjælden: Forbigående kredsløbsproblemer (f.eks. svimmelhed, kvalme, cephalgia, nedsat syn)

*Infektioner og parasitære sygdomme:*

Meget sjælden: Reaktioner såsom kulderystelser og forhøjet temperatur blev observeret hos patienter med akutte infektioner.

*Mave-tarm-kanalen:*

Meget sjælden: Store doser kan medføre mave-tarm-lidelser, f.eks. kvalme, opkastning, diarré

*Nyrer og urinveje:*

Meget sjælden: Store doser kan medføre hyperoxaluri, og der kan dannes oxalatnyresten, hvis urinen bliver sur.

Meget sjælden: Doser på 600 mg eller mere dagligt har en diuretisk virkning.

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**

Se pkt. 4.4 vedrørende risikoen for dannelse af nyresten.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ascorbinsyre (vitamin C), usammensatte præp., ATC-kode: A11GA01.

Vitamin C "Pascoe" indeholder ascorbinsyre, et aktivt stof, der er væsentligt for kroppen.

Ascorbinsyre og dehydroascorbinsyre danner et vigtigt redoxsystem.

På grund af C-vitaminets reduktionspotentiale fungerer det som medvirkende faktor i adskillige enzymsystemer, f.eks. i dannelse af kollagen, katekolaminsyntese, hydroxylering af steroider, tyrosin og eksogene stoffer, carnitinbiosyntese, regenerering af tetrahydrofolsyre, peptid alfa amidering af peptidhormoner og neuropeptider (f.eks. ACTH og gastrin).

Ascorbinsyre blokerer de kædereaktioner, der induceres af iltradikale i vandholdige kropsdele. Antioxidantaktiviteterne er i tætte biokemiske interaktioner med aktiviteterne af E-vitamin, A-vitamin og karotenoider.

For eksempel er ascorbinsyre involveret i regenereringen af E-vitamin. Der skal altid sikres tilstrækkelige E-vitaminkoncentrationer, når der indgives høje doser af ascorbinsyre.

*Mangelsymptomer*:

C-vitaminmangel svækker immunsystemets reaktioner, især kemotaksi, komplementaktivering og produktion af interferoner.

Skørbug eller Moeller-Barlows sygdom, den klinisk åbenlyse type af C-vitaminmangelsygdom, udvikler sig snigende på få måneder fra latente tilstande med C-vitaminmangel.

Uspecifikke tegn på begyndende C-vitaminmangel er nedsat fysisk ydeevne og objektive psykometriske dysfunktionssymptomer såsom hurtig udmattelse eller irritabilitet. Senere udvikles øget kapillær skrøbelighed og reduceret infektionsresistens og endelig submucosale og subkutane petekkier. Dette er ofte ledsaget af hypokrom makrocytær anæmi (ofte jern-refraktiv). Samtidig bremses sårhelingen, og der sker en svækkelse af bindevævets ardannende kapacitet.

*Risikopopulationer*:

Ældre (> 65 år), regelmæssige storforbrugere af alkohol, rygere, gravide kvinder og mødre der ammer og mennesker med ensidige kostvaner er udsatte for C-vitaminmangel. Langtidsbrug af lægemidler – især salicylater, tetracykliner og kortikosteroider – kan reducere C-vitaminreserverne.

Et massivt fald i C-vitaminindholdet i leukocytter og/eller C-vitamin-plasmakoncentrationer findes hos patienter med akutte infektionssygdomme, svær leverparenkymsygdom, alvorlige skader (traumer, forbrændinger, større kirurgiske indgreb), akut pancreatitis, lungebetændelse, sepsis, multiorgansvigt og under hæmodialysebehandling. Lave koncentrationer af C-vitamin i plasma og leukocytter observeres også hos patienter med kroniske infektionssygdomme, alvorlige malabsorptionssyndromer og ved malign sygdom i slutstadiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ascorbinsyres farmakokinetiske profil afhænger af dosis og administrationsvej.

**Absorption**

Efter **oral** administration forekommer dosisafhængig absorption af ascorbinsyre i tyndtarmen ved hjælp af specifikke Na+-afhængige transportører (SVCT1 and SVCT2) i en energikrævende reaktion.

Indtagelsesmængder på 200 mg er det optimale, da steady state biotilgængelighed er 100 %. Ved doser på mere end ét gram er absorptionen mindre end 50 %. Dele af den ikke-absorberede mængde nedbrydes til uorganiske syrer og CO2 af mikrobiomet.

Oral anvendelse af 1 gram ascorbinsyre medfører *peak*-plasmakoncentrationer på ca. 90 µmol/l (svarende til 1,6 mg/dl). Ekstremt høje orale doser (3 g C vitamin 6 gange om dagen) giver plasmaniveauer på 220 µmol/l (svarende til 3,9 mg/dl) inden for kort tid.

**Parenteral** anvendelse af ascorbinsyre medfører betydeligt højere plasmaniveauer. Ved en dosis på 1,25 g intravenøst giver C-vitamin *peak*-plasmakoncentrationer på ca. 885 μmol/l (svarende til 15,5 mg/dl) og det forventede *peak*-plasma C-vitaminniveau for 3 g intravenøst er ca. 1.760 μmol/l (svarende til 31 mg/dl).

**Fordeling**

Cellulær optagelse af ascorbat opnås i kroppens væv og i tyktarmens lumen af samme natrium afhængige ascorbattransportører SVCT1 eller SVCT2 i en energiafhængig proces. Vævenes evne til at optage ascorbat afhænger af den intracellulære transportørkoncentration, der varierer i forskellige vævstyper. En yderligere transportmekanisme er optagelsen af oxideret ascorbat (dehydroascorbat) via glucosetransportører (GLUT'er). Denne proces går hurtigere end den aktive ascorbatoptagelse og øger den glutathion-afhængige regeneration inden i cellen.

**Metabolisme og elimination**

Ascorbat bindes kun i lav grad til proteiner som albumin og elimineres ved glomerulær filtration og renal udskillelse. Hvis vitamin C-koncentrationen i plasma falder under tærskelværdien på 80 µM, opstår aktiv natrium- og energiafhængig reabsorption.

Metabolisme sker hovedsageligt ved omdannelse til urinoxalat. Patienter med disposition for dannelse af nyresten er i risiko for udvikling af calciumoxalatnyresten efter højdosis C-vitamin.

Renal udskillelse omfatter glomerulær filtration efterfulgt af reabsorption i den proksimale tubulus. Den renale tærskelværdi er ca. 57 µmol/l (svarende til 1 mg/dl). Under denne plasmakoncentration er genoptagelsen af ascorbat fra den primære urin fuldstændig. Når plasmakoncentrationen overstiger den renale tærskelværdi, stiger mængden af ascorbat tabt i urinen.

Efter oral administration er intraindividuelle variationer af urinudskillelse af C-vitamin høj.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ascorbinsyre var i det væsentlige ikke-toksisk i toksicitetsstudier med enkeltdosis og gentagne doser, selv ved ekstremt høje dosisniveauer. Ascorbinsyre var ikke genotoksisk i standardforsøg og var ikke kræftfremkaldende i langtidsdyreforsøg. Ascorbinsyre påvirkede ikke fertiliteten hos hanner og hunner *in vivo* og var ikke teratogent i flere teratogenicitetsstudier med rotter og mus. Den peri- og postnatale udvikling af afkom og deres mødres yngleadfærd blev heller ikke påvirket af ascorbinsyre ved høje dosisniveauer. Ascorbinsyre var ikke irritant i standard hud- og øjenirritationsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydrogencarbonat

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

En blanding af ascorbinsyreopløsninger med reduktionsfølsomme stoffer bør undgås.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning brugerens eget ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre åbning har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

50 ml brunt hætteglas til injektion (hydrolytisk klasse II, Ph. Eur.) med gummipropper lavet af brombutylgummi og en aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser: 1, 20 og 60 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

*Anvisning i brug/håndtering*

Hætteglasset med ukonserveret opløsning til injektions-/infusionsvæske er kun til **engangsbrug**. Det skal anvendes umiddelbart efter åbning. Eventuel ubrugt opløsning skal kasseres.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH

Schiffenberger Weg 55

D-35394 Gießen

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64306

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-