

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Acetylcysteine Macure 200 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 200 mg acetylcystein.

En injektionsflaska med 20 ml innehåller 4 g acetylcystein.

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 6 g acetylcystein.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En injektionsflaska med 20 ml innehåller 566 mg natrium.

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 849 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös infusionslösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antidot vid paracetamolöverdos.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling kan inledas vid misstanke om intag av paracetamol som överskrider den terapeutiska dosen, oavsett när intaget skett och oberoende av resultatet av paracetamolkoncentration i serum. Maximal effekt av acetylcystein fås när det administreras inom 8-10 timmar efter intag av paracetamol. Acetylcystein har uppvisat effekt vid paracetamolförgiftning när det administrerats inom 24 timmar efter intag av paracetamol.

Varning: Infusionskoncentratet får inte administreras outspätt.

Se avsnitt 6.6, Spädningsvätskor.

Administrering

Intravenös behandling Acetylcysteine Macure

Vuxna och barn > 50 kg kroppsvikt

Dosregimen gäller upp till 110 kg kroppsvikt. Patienter som väger över 110 kg behandlas som för 110 kg. Dosregimen följs tills behandlingen kan avslutas enligt stoppregel 1 eller stoppregel 2.

Dosering 1: Laddningsdos (bolus): 200 mg acetylcystein/kg kroppsvikt i 500 ml spädningsvätska under 4 timmar (50 mg/kg/timme).

Dosering 2: Underhållsbehandling: Fortsatt behandling med 100 mg acetylcystein/kg kroppsvikt i 1 000 ml spädningsvätska under 16 timmar (6,25 mg/kg/timme).

Beredningsanvisningar ges i tabellen.

Doseringstabell för vuxna

Acetylcysteineföreskrivning för vuxna (en injektionsflaska = 200 mg/ml acetylcystein)		Ringa in korrekt vikt, dos och volym
Regim	Dosering 1	Dosering 2
Infusion	Total volym 500 ml (spädningsvätska + acetylcystein)	Total volym 1 000 ml (spädningsvätska + acetylcystein)
Infusionens varaktighet	0-4 timmar	16 timmar
Dos	200 mg per kg kroppsvikt	100 mg per kg kroppsvikt
Patientens vikt (kg)	Injektionsflaskans volym (ml) ¹	Injektionsflaskans volym (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 (maxdos)	105	52,5

¹ Dosberäkningar baseras på vikten i mitten av varje intervall.

Stoppregel 1

Om det inte finns tecken på hepatocellulär skada (ALAT i plasma < 70 E/l) i blodproven efter 16 timmars behandling med acetylcystein och paracetamol i plasma är < 0,150 mmol/l stoppas behandlingen med acetylcystein (dvs. efter totalt 20 timmars behandling).

Om det finns tecken på hepatocellulär skada (ALAT i plasma > 70 E/l) efter 16 timmar och/eller paracetamol i plasma är > 0,150 mmol/l fortsätter behandlingen med acetylcystein genom att ”dosering 2” upprepas.

Stoppregel 2

När man har 3 på varandra följande mätningar (tagna med minst 8 timmars mellanrum) med ökande koagulationsfaktor (minskat INR) eller en stabil nivå kombinerat med normalt eller sjunkande ALAT i plasma kan behandlingen stoppas.

Pediatrik population

Barn < 50 kg kroppsvikt

Doseringen av Acetylcysteine Macure är densamma som för vuxna. Dock ska en mindre vätskevolym än för vuxna användas för att undvika hypervolemi (se tabell).

Beredningsanvisningar ges i tabellen.

Stoppreglerna för vuxna gäller även för barn.

Behandlingsregim för barn < 50 kg (barn > 50 kg följer behandlingen för vuxna):

	N-acetylcystein (200 mg/ml) dos i mg	Spädning (isoton glukos)	Slutlig koncentration på infusionslösningen	Infusionshastighet
Laddningsdos (0-4 timmar)	200 mg/kg infunderat under 4 timmar (50 mg/kg/h)	Barn < 50 kg: 10 000 mg (50 ml) acetylcystein späds i	50 mg/ml	1 ml/kg/h i 4 timmar

		150 ml isoton glukos		
Underhåll (minst 16 timmar beroende på resultat av lever-funktionstester)	100 mg/kg i 16 timmar (0,50 ml/kg i 16 timmar) = 6,25 mg/kg/h	Barn < 50 kg: 3 125 mg (15,7 ml) acetylcystein i 484,3 ml isoton glukos	6,25 mg/ml	1 ml/kg/h i minst 16 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Dossänkning krävs inte för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Data för att avgöra om dosjustering krävs för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion saknas.

Nedsatt leverfunktion

Dossänkning krävs inte för patienter med nedsatt leverfunktion.

Den faktiska dosregimen ska justeras enligt lokala vådrutiner.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot acetylcystein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Intravenös administrering av acetylcystein ska ske under noggrann medicinsk övervakning. Risken för biverkningar på grund av intravenös infusion av acetylcystein är högre om läkemedlet administreras i för stor mängd och/eller för fort.

Administrera såsom anges i avsnitt 4.2.

Administrering av acetylcystein bör inte påverka användningen av andra terapeutiska åtgärder (magsköljning, administrering av adsorberande medel).

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner kan uppstå med acetylcystein, i synnerhet i samband med den inledande laddningsdosen. Patienten ska övervakas noggrant under denna tid avseende tecken på en anafylaktisk reaktion. Sällsynta fall av dödsfall har rapporterats.

Anafylaktiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner mot acetylcystein sker vanligtvis mellan 15 och 60 minuter efter infusionens start. I många fall klingar oönskade effekter av efter att infusionen avbrutits. Antihistaminbehandling kan bli nödvändig, och i vissa fall behövs kortikosteroider.

De flesta anafylaktiska reaktioner kan behandlas genom tillfälligt avbrott av acetylcysteininfusionen, administrering av stödjande vård och återinsättning av infusionen i en långsammare infusionshastighet.

Astma

Det finns bevis för att patienter med atopi och astma i anamnesen kan löpa högre risk för att utveckla en anafylaktisk reaktion.

Patienter med astma ska övervakas noggrant under behandlingen. Om bronkospasm uppstår ska behandlingen avbrytas omedelbart och läkare tillkallas.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och Lyells syndrom har rapporterats i mycket sällsynta fall med ett tidsmässigt samband med användning av acetylcystein. I de flesta fall har man kunnat identifiera minst ett annat misstänkt läkemedel som var en troligare orsak till det mukokutana syndromet. Av denna anledning ska patienten övervakas noggrant, och lämpliga åtgärder ska vidtas om nya förändringar i hud eller slemhinnor uppstår.

Vätska och elektrolyter

Försiktighet måste iakttas när antidotkoncentrationer administreras till patienter som väger mindre än 40 kg på grund av risken för hypervolemi, vilket kan leda till hyponatremi, krampanfall och dödsfall.

Koagulation

Höga doser av intravenöst administrerat acetylcystein kan ha effekt på protrombintid och relaterade parametrar (INR).

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 566 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 28,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna), eller 849 mg natrium per 30 ml injektionsflaska, motsvarande 42,45 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Acetylcystein har även mukolytiska egenskaper. På grund av den fysiologiska karaktären hos luftvägarna hos barn under 2 års ålder kan förmågan att hosta upp slem vara begränsad, vilket kan leda till luftvägsobstruktion. Vid behov ska lämpliga åtgärder vidtas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel

Det rekommenderas inte att lösa upp acetylcystein tillsammans med andra läkemedel.

Föregående blandning av acetylcystein med antibiotika ska undvikas, eftersom antibiotika då kan inaktiveras *in vitro* (särskilt β -laktamantibiotika).

Samtidig användning av nitroglycerin och acetylcystein har visats leda till betydande hypotoni och dilatation av arteria temporalis. Om samtidig användning av acetylcystein och nitroglycerin krävs ska patienten övervakas avseende hypotoni (denna kan vara allvarlig) och varnas för att huvudvärk kan uppstå.

Interaktion med laboratorieresultat

Acetylcystein kan påverka resultaten av kolorimetrisk salicylatanalys.

I höga doser kan acetylcystein öka utsöndringen av samtidigt administrerade metaller (t.ex. aurotiomalat) i urinen.

Acetylcystein kan påverka testresultaten av keton i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av acetylcystein i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Acetylcystein korsar placenta. Begränsad mängd data från användningen av höga doser acetylcystein vid behandling av akut paracetamolöverdos indikerar dock ingen risk för graviditeten.

Om det är nödvändigt kan acetylcystein användas för behandling av paracetamolförgiftning under graviditet.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade barn under användningen av acetylcystein. Amning rekommenderas dock inte under intoxication.

Fertilitet

Det finns inga kända data om effekten av acetylcystein på mänsklig fertilitet. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter på mänsklig fertilitet vid rekommenderade doser (se 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Acetylcysteine Macure har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna av acetylcystein är i huvudsak anafylaktiska reaktioner och liknar överkänslighetsreaktioner: nässelutslag, hudutslag, klåda och andnöd är de vanligaste symtomen.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats från erfarenheter efter marknadsföringen och anges i nedanstående tabell efter organsystem. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Organsystem	Biverkning – ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni
Immunsystemet	Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Endokrina systemet	Svettning, sänkt ureanivå i blodet, acidosis, cyanos
Psykiatriska tillstånd	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Smärta i ögonen eller ansiktet, generaliserat krampanfall
Ögon	Utstickande ögon, dimsyn
Hjärtat	Bradykardi, takykardi
Blodkärll	Hypertoni, vasodilatation, hudrodnad, svimning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, smärta eller trångghetskänsla i bröstet, andnings- eller hjärtstillestånd, stridor, bronkospasm, dyspné
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående
Lever och gallvägar	Försämrad leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, urtikaria, hudrodnad, hudutslag, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artropati, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Överkänslighetsreaktioner, sjukdomskänsla, förhöjd kroppstemperatur, extravasering, reaktioner på injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar och provtagningar	Sänkt blodtryck Förlängd protrombintid

* Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Vasodilatation och hudrodnad är "normala" farmakologiska effekter av höga doser acetylcystein.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allvarligare anafylaktiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner har rapporterats där patienter utvecklade angioödem, bronkospasm, takykardi och hypotoni. Användningen av intravenöst acetylcystein som antidot mot paracetamolöverdos har i mycket sällsynta fall lett till dödsfall. En minskning av trombocyttaggregation i närvaro av acetylcystein har bekräftats i diverse studier. Den kliniska relevansen av detta har ännu inte fastställts.

Överkänslighetsreaktioner som generaliserade erytematösa utslag, klåda, illamående, yrsel och svår andnöd med bronkospasm och takykardi har rapporterats i samband med intravenös användning av acetylcystein som antidot mot paracetamolförgiftning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Efter intravenös administrering av en överdos kan, utöver illamående, yrsel och kräkningar, effekter som liknar en "anafylaktisk" reaktion uppstå, t.ex. rinorré, urtikaria, angioödem, bronkospasm och hypotoni såsom anges i avsnitt 4.8 Biverkningar, men dessa kan vara allvarigare.

Behandling

Behandling av överdosering bygger på att avbryta infusionen, administrera symptombehandling och återupplivning. Det finns inget specifikt antidot; acetylcystein är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB23

Acetylcystein är ett antidot.

Acetylcystein minskar levertoxiciteten hos NAPQI (N-acetyl-p-bensokinonimin), det mycket reaktiva intermediära metaboliten efter intag av en hög dos paracetamol, genom följande mekanismer:

- Acetylcystein är en prekursor i glutationsyntesen, och upprätthåller därför nivån av glutation i cellerna på en nivå som är tillräcklig för att inaktivera NAPQI. Det antas att detta är den viktigaste mekanismen, vilket innebär att acetylcystein är effektivt tidigt under paracetamolförgiftning och har en gynnsam effekt för patienter som behandlas inom 8–10 timmar efter en överdos.
- Om acetylcysteinbehandling ges senare än 8–10 timmar efter en paracetamolöverdos sjunker effekten progressivt i närvaro av levertoxicitet (baserat på serumindikatorer), beroende på intervallet mellan överdosen och behandlingens början.
- Acetylcystein är fortfarande effektivt om det används inom 12 timmar efter intag av paracetamol, då största delen av det smärtstillande medlet kommer att ha omvandlats till sin reaktiva metabolit. Acetylcystein tros ha effekt i detta stadium genom att minska oxiderade tiolgrupper i viktiga enzymer.

Det finns nu bevis för att acetylcystein fortfarande har en gynnsam effekt om det ges inom 24 timmar efter en överdos. I detta framskridna skede av paracetamolorsakad levertoxicitet består acetylcysteins gynnsamma effekter av att förbättra den systemiska hemodynamiken och syretransporten, men den underliggande mekanismen för detta har ännu inte klarlagts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Acetylcystein distribueras i ometaboliserad form (20 %) och i metaboliserad (aktiv) form (80 %), och återfinns huvudsakligen i levern, njurarna, lungorna och sekret från bronkerna. Distributionsvolymen för acetylcystein varierar mellan 0,33 och 0,47 l/kg. Cirka 50 % är proteinbundet efter fyra timmar; detta minskar till 20 % efter 12 timmar.

Det finns ingen information om huruvida acetylcystein kan korsa blod-hjärnbarriären eller om det utsöndras i bröstmjolk. Acetylcystein korsar placenta.

Metabolism

Efter oral användning genomgår acetylcystein snabb, omfattande metabolism i tarmväggen och levern. De resulterande beståndsdelarna är: cystein, den huvudsakliga aktiva metaboliten, och diacetylcystin, en inaktiv metabolit. Efter denna fas av metabolismen delar acetylcystein och cystein samma metabola väg.

Eliminering

Efter en intravenös enkeldos av acetylcystein visar plasmanivåerna av totalt acetylcystein en polyexponentiell minskning med en terminal halveringstid ($T_{1/2}$) på 5,6 timmar. Njurclearance har fastställts till 0,11 l/h/kg och kan utgöra cirka 30 % av total kroppsclearance.

Linjäritet/icke-linjäritet

Acetylcysteins farmakokinetik är proportionerlig mot den administrerade dosen i dosintervallet 200 till 3 200 mg/m² för AUC och C_{max} .

Särskilda patientpopulationer

Leversvikt

Hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion till följd av alkoholcirros (Child-Pugh-poäng 7-13) eller måttligt nedsatt leverfunktion till följd av primär eller sekundär biliär cirros (Child-Pugh-poäng 5-7) ökade $T_{1/2}$ med 80 % medan elimineringshastigheten minskade med 30 % jämfört med kontrollgruppen.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga kända farmakokinetiska data från patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatriska patienter

Den terminala halveringstiden för acetylcystein är längre hos nyfödda barn (11 timmar) än hos vuxna (5,6 timmar). Ingen information finns tillgänglig om andra åldersgrupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa från acetylcystein.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

För administrering av läkemedlet rekommenderas administreringssystem och -komponenter av glas, silikon och plast.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Acetylcysteins inaktivering av antibiotika har hittills bara rapporterats från analyser *in vitro* där substanserna blandades direkt med varandra.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Produkten ska användas omedelbart efter öppnande.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har uppvisats mellan 4 mg/ml och 58,7 mg/ml i 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8°C, såvida inte rekonstitution/spädningen (etc.) har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 g/20 ml: Färglös injektionsflaska av typ I-glas med en grå propp av ETFE-belagt bromobutylgummi och aluminiumförsigling med en röd knapp av polypropen, innehållande 200 mg acetylcystein per ml.

6 g/30 ml: Färglös injektionsflaska av typ I-glas med en grå propp av ETFE-belagt bromobutylgummi och aluminiumförsigling med en grön knapp av polypropen, innehållande 200 mg acetylcystein per ml.

Förpackningsstorlekar:

4 g/20 ml: 1 × 20 ml injektionsflaska eller 4 × 20 ml injektionsflaskor

6 g/30 ml: 1 × 30 ml injektionsflaska eller 4 × 30 ml injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädningsvätskor

Acetylcystein ska spädas för intravenös infusion med 5 % (50 mg/ml) glukoslösning, 10 % (100 mg/ml) glukoslösning, 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning (fysiologisk saltlösning) eller lösning av 5 % glukos och 0,9 % (50 mg/ml + 9 mg/ml) natriumklorid. De volymer som ska användas anges i avsnitt 4.2. Den utspädda lösningen är genomskinlig, färglös eller lätt lilafärgad, med en lätt svaveldoft.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64838

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-01-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-20