

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ascorbinsyra Pascoe 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska med 50 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 2,5 g askorbinsyra.

Koncentrationen är 50 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt

Natriumvätekarbonat (50 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 324 mg natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, ljusgul lösning.

pH-värdet varierar mellan 6,2 och 7,4, och osmolaliteten är 500–570 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av tillstånd med vitamin C-brist, som inte kan avhjälpas med kostintag eller oral substitutionsbehandling, såsom:

- endoteldysfunktion, t.ex. vid vissa kardiovaskulära tillstånd
- postoperativt tillstånd eller trauma
- hos kritiskt sjuka patienter
- sepsis.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Den vanliga dosen är 0,5 till 1,0 g askorbinsyra (motsvarande 10–20 ml lösning). Beroende på sjukdomssituation kan upp till 3 g askorbinsyra per dag användas för infusion.

I studier hos patienter med de angivna indikationerna har följande doseringar visats vara effektiva:

- endotelial dysfunktion: 1–3 g (20–60 ml)
- postoperativt tillstånd, efter trauma och hos kritiskt sjuka patienter: 2–3 g (40–60 ml)
- sepsis: minst 1,5 g (30 ml).

Engångsdoser på mer än 1 injektionsflaska är möjliga (se avsnitt 6.3 och 6.6).

Pediatrisk population:

Barn under 12 år bör inte få mer än 5–7 mg askorbinsyra/kg kroppsvikt per dag. Höga doser av Ascorbinsyra Pascoe är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

För intravenös injektion eller infusion.

Injektions-/infusionsbehandlingen måste utföras under överinseende av en läkare.

Varaktigheten för användning beror på sjukdomsförloppet och resultatet av laborietester.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Oxalaturolitiasis, hyperoxaluri
- Störning av kroppens förmåga att lagra järn/järnöverskott (t.ex. talassemi, hemokromatos, sideroblastisk anemi, transfusion av erytrocytkoncentrat)
- Njurinsufficiens (**KDIGO GFR grad G4 och 5 ($< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)**)
- Brist/defekt på glukos-6-fosfatdehydrogenas
- Barn under 12 år: höga doser av vitamin C (se avsnitt 4.2)

4.4 Varningar och försiktighet

Njurinsufficiens (KDIGO GFR grad G3 (30 till $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$))

Patienter med nedsatt njurfunktion har en högre risk för utfällning av oxalat i urinen på grund av vitamin C-tillskott. Därför ska en noggrann övervakning av njurfunktion (t.ex. GFR, albumin) utföras.

Patienter med predisposition för bildning av njursten riskerar att utveckla kalciumoxalatstenar vid användning av höga doser vitamin C. Det rekommenderas att inte överstiga det dagliga intaget av vitamin C om 100–200 mg för patienter med en historik av återkommande njurstensbildning.

Detta läkemedel innehåller 324 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Adekvat vätskeintag måste säkerställas (ca 1,5–2 l per dag).

Det rekommenderas också att undvika ytterligare oxalatrik mat under behandlingen med askorbinsyra.

Observera:

Efter administrering av doserna i gram kan nivåerna av askorbinsyra i urinen stiga så mycket att testresultaten för vissa kliniska-kemiska parametrar (glukos, urinsyra, kreatinin, oorganisk fosfat) kan påverkas och testerna kan ge falska resultat. Testning av ockult blod i avföringen kan också ge falskt negativa resultat.

Att ta i beaktande vid behandling av patienter med diabetes:

Parenteralt administrerad askorbinsyra kan påverka analysen av blodglukosbestämning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Stora doser askorbinsyra kan göra urinen sur och orsaka oväntad renal tubulär reabsorption av sura läkemedel och därmed ge ett överdrivet svar. Omvänt kan basiska läkemedel uppvisa minskad reabsorption, vilket resulterar i en minskad terapeutisk effekt. Stora doser kan minska responsen på orala antikoagulantia.

Askorbinsyra som ges i tillägg till deferoxamin hos patienter med järnöverskott för att uppnå bättre järnutsöndring kan förvärra järntoxiciteten, särskilt för hjärtat, tidigt i behandlingen när det finns ett överskott av järn i vävnad. Därför rekommenderas att patienter med normal hjärtfunktion inte får askorbinsyra under den första månaden efter start av deferoxaminbehandling. Askorbinsyra ska inte ges tillsammans med deferoxamin till patienter med hjärtsvikt.

Patienter med njursvikt som ges aluminiumantacida och oralt citrat kan utveckla en potentiellt dödlig encefalopati på grund av en markant ökning av aluminiumhalten i blodet. Det finns belägg för att vitamin C kan interagera på liknande sätt.

Det har rapporterats att samtidig administrering av askorbinsyra och flufenazin har resulterat i minskade plasmakoncentrationer av flufenazin.

Asorbinsyra är ett starkt reduktionsmedel och interfererar med flera laborietester baserade på oxidations-reduktionsreaktioner. Specialiserade referenser bör konsulteras för specifik information om interferens med laborietester orsakade av askorbinsyra. Vanligtvis bör ett tidsintervall på 1 dag mellan administrering av Askorbinsyra Pascoe och laborietestet beaktas.

På grund av brist på omfattande kliniska data, bör högre doser av vitamin C administreras med tidsfördröjning i förhållande till kemoterapi eller strålbehandling. Om vitamin C ges före kemoterapi/strålbehandling, rekommenderas ett tidsintervall på 24 timmar. Om vitamin C ges efter kemoterapi/strålbehandling, bör ett intervall på minst 24 timmar bibehållas. För cytostatika med halveringstid > 6 timmar bör ett intervall på 3–4 halveringstider bibehållas.

Läkemedel som inducerar desaturation av askorbinsyra i vävnaderna inkluderar acetylsalicylsyra, nikotin från cigaretter, alkohol, flera aptitdämpande medel, järn, fenytoin, vissa antikonvulsiva läkemedel, östrogenkomponenten i orala preventivmedel och tetracyklin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Asorbinsyra passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjöl.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Dagliga doser på 100 till 500 mg askorbinsyra bör inte överskridas hos gravida kvinnor och ammande mödrar. På grund av dess höga halt av vitamin C är Askorbinsyra Pascoe inte lämpligt för användning under graviditet och amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts. Om biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.8 (yrsel, dimsyn) förekommer, kan dock förmågan att köra bil och använda maskiner försämrats.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna kategoriseras enligt följande frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: Respiratoriska överkänslighetsreaktioner, t.ex. dyspné/andningsbesvär.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta: Kutana överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, klåda.

Blodkärl:

Mycket sällsynta: Övergående cirkulationsproblem (t.ex. yrsel, illamående, huvudvärk, nedsatt syn).

Infektioner och infestationer:

Mycket sällsynta: Reaktioner såsom frossa och förhöjd temperatur observerades hos patienter med akuta infektioner.

Magtarmkanalen:

Mycket sällsynta: Stora doser kan orsaka mag-tarmrubbningar, t.ex. illamående, kräkningar, diarré.

Njurar och urinvägar:

Mycket sällsynta: Stora doser kan leda till hyperoxaluri, och njuroxalatstenar kan bildas om urinen blir sur.

Mycket sällsynta: Doser på 600 mg eller mer dagligen har en urindrivande effekt.

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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Angående risk för bildning av njursten, se avsnitt 4.4.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: askorbinsyra (vitamin C), ATC-kod: A11GA01

Askorbinsyra Pascoe innehåller askorbinsyra, en aktiv substans som är essentiell för människokroppen.

Askorbinsyra och dehydroaskorbinsyra utgör ett viktigt redoxsystem.

Vitamin C verkar genom sin reduktionspotential som kofaktor för ett antal enzymsystem, t.ex. vid bildning av kollagen, katekolaminsyntes, hydroxylering av steroider, tyrosin och exogena substanser, biosyntes av karnitin, regenerering av tetrahydrofolsyra, peptid alfa-amidering (t.ex. av peptidhormoner och neuropeptider, såsom ACTH och gastrin).

Askorbinsyra blockerar kedjereaktionerna som induceras av syreradikaler i vätske-compartment i kroppen. De antioxidativa aktiviteterna är i nära biokemisk interaktion med aktiviteterna av vitamin E, vitamin A och karotenoider.

Till exempel är askorbinsyra involverad i regenereringen av vitamin E. Tillräckliga koncentrationer av vitamin E måste alltid säkerställas, när höga doser av askorbinsyra administreras.

Symtom på bristtillstånd:

Vitamin C-brist försämrar immunsvaret, i synnerhet kemotaxi, komplementaktivering och interferonproduktion.

Skörbjugg, eller Möller–Barlows sjukdom, den kliniskt uppenbara typen av vitamin C-bristsjukdom, utvecklas smygande under några månader från latent vitamin C-bristtillstånd.

Ospecifika tecken på en begynnande vitamin C-brist är nedsatt fysisk prestationsförmåga och objektiva psykometriska dysfunktionssymtom, såsom snabb utmattning eller irritabilitet. Senare utvecklas ökad kapillär skörhet och minskad infektionsresistens och, till sist, submukosala och subkutana petekier. Detta åtföljs ofta av hypokrom makrocytär anemi (ofta refraktär mot järn). Samtidigt blir sårhäkning långsammare och bindvävnadens kapacitet för ärrbildning minskas.

Riskpopulationer:

Patienter som löper risk för vitamin C-brist är äldre personer (> 65 år), personer som regelbundet dricker stora mängder alkohol, rökare, gravida kvinnor och ammande mödrar samt personer med obalanserade kostvanor. Långtidsanvändning av läkemedel – i synnerhet salicylater, tetracykliner och kortikosteroider – kan minska vitamin C-reserverna.

En massiv minskning av halter av vitamin C i leukocyter och/eller koncentrationer av vitamin C i plasma ses hos patienter med akuta infektionssjukdomar, svår parenkymal leversjukdom, svåra skador (trauma, brännskada, stora kirurgiska ingrepp), akut pankreatit, pneumoni, sepsis, multiorgansvikt, och under hemodialysbehandling. Låga vitamin C-koncentrationer i plasma och leukocyter observeras också hos patienter med kroniska infektionssjukdomar, svåra malabsorptionssyndrom och i maligna sjukdomar i slutstadiet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen av askorbinsyra beror av dos och administreringsväg.

Absorption

Efter **oral** administrering sker dosberoende absorption av askorbinsyra i tunntarmen via specifika Na⁺-beroende transportörer (SVCT1 och SVCT2) genom en energikrävande reaktion.

Intag av 200 mg är optimalt, eftersom biotillgängligheten vid steady state är 100 %. Vid doser över ett gram är absorptionen mindre än 50 %. Delar av den oabsorberade mängden bryts ner av mikrobiomet till oorganiska syror och CO₂.

Oral användning av 1 gram askorbinsyra resulterar i maximala plasmakoncentrationer på ungefär 90 µmol/l (ekvivalent med 1,6 mg/dl). Extremt höga orala doser (3 g vitamin C 6 gånger dagligen) ger plasmanivåer på 220 µmol/l (ekvivalent med 3,9 mg/dl) inom en kort tid.

Parenteral användning av askorbinsyra leder till betydligt högre plasmanivåer. En dos på 1,25 g vitamin C intravenöst ger maximala plasmakoncentrationer på ungefär 885 µmol/l (ekvivalent med 15,5 mg/dl), och förutsedda maximala plasmanivåer av vitamin C för 3 g intravenöst är ungefär 1 760 µmol/l (ekvivalent med 31 mg/dl).

Distribution

Cellupptag av askorbat uppnås i kroppsvävnader och kolonlumen av samma natriumberoende askorbattransportörer SVCT1 eller SVCT2 i en energiberoende process. Vävnadernas förmåga att ta upp askorbat beror av den intracellulära transportörkoncentrationen som varierar i olika vävnadstyper. En ytterligare transportmekanism är upptaget av oxiderat askorbat (dehydroaskorbat) via glukostransportörer (GLUT). Denna process fortskrider snabbare än det aktiva upptaget av askorbat och främjar den glutathionberoende regenereringen inuti cellen.

Metabolism och eliminering

Askorbat binds endast i låg grad till proteiner som albumin och elimineras genom glomerulär filtration och utsöndring via njurarna. Aktiv natrium- och energiberoende reabsorption sker, om koncentrationen av vitamin C i plasma sjunker under tröskelnivån 80 µM.

Metabolism sker huvudsakligen genom konversion till urinoxalat. Patienter med predisposition för bildning av njurstenar riskerar att utveckla kalciumoxalatstenar vid användning av höga doser vitamin C.

Utsöndring via njurarna inkluderar glomerulär filtration följt av reabsorption i proximala tubuli. Den renala tröskeln är omkring 57 µmol/l (ekvivalent med 1 mg/dl). Under denna plasmakoncentration är återupptaget av askorbat från primärurinen fullständigt. När plasmakoncentrationen överskrider den renala tröskeln ökar mängden askorbat som förloras via urinen. Efter oral administrering är intraindividuell variation av urinutsöndring av vitamin C hög.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ascorbinsyra var väsentligen icke-toxisk i toxicitetsstudier med engångsdos och upprepad dos även vid extremt höga dosnivåer. Ascorbinsyra var inte genotoxisk i standardtester och var inte karcinogen i långtidsstudier på djur. Ascorbinsyra påverkade inte manlig eller kvinnlig fertilitet *in vivo* och var inte teratogen i flera teratogenicitetsstudier på råttor och möss. Den peri- och postnatale utvecklingen av avkomman och moderns reproduktionsbeteende påverkades inte heller av askorbinsyra vid höga dosnivåer. Ascorbinsyra var inte irriterande i standardtester av irritation på hud och ögon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Blandning av askorbinsyralösningar med reduktionskänsliga substanser bör undvikas. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska vanligen inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte öppnandet utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ascorbinsyra Pascoe tillhandahålls i en 50 ml brunfärgad injektionsflaska av glas (hydrolytiskt, klass II Ph. Eur.) med gummipropp av brombutylgummi och ett aluminiumlock. Förpackningsstorlekarna är 1, 20 eller 60 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för användning/hantering

Injektions-/infusionsvätskan är fri från konserveringsmedel och är endast avsett för **engångsbruk**. Den måste användas omedelbart efter öppnandet. Eventuell oanvänd lösning måste kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pascoe pharm. Präparate GmbH
Schiffenberger Weg 55
D-35394 Giessen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60584

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-16