

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ascorbic acid Pascoe 150 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 50 ml:n injektio-/-infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 7,5 g askorbiinihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Natriumvetykarbonaatti (50 ml konsentraattia sisältää 972 mg natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, vaaleankeltainen liuos.

pH 6,2–7,0.

Osmolaliteetti 1 500–1 700 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

C-vitamiinin todetun puutostilan hoito tapauksissa, jotka eivät ole hoidettavissa ravinnolla tai suun kautta annettavalla korvaushoidolla.

Ascorbic acid Pascoe on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavanomainen annos on 0,5–1,0 g askorbiinihappoa (joka vastaa to 3,3–6,7 ml:aa konsentraattia).

Vaikea vamma tai leikkaus voi vaatia päivittäisiä, vähintään 3 g:n askorbiinihappoannoksia normaalin plasmapitoisuuden palauttamiseksi. Infuusioon saa käyttää korkeintaan 7,5 g:n päivittäisiä askorbiinihappoannoksia (50 ml konsentraattia) taudin tilanteen mukaan.

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaille lapsille saa antaa askorbiinihappoa korkeintaan 5–7 mg/kg päivässä. Suuret Ascorbic acid Pascoe -annokset ovat vasta-aiheisia alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3). Tietoja Ascorbic acid Pascoe -valmisteen käytöstä nuorilla ei ole saatavilla.

Antotapa

Hitaasti injektiona tai infuusiona laskimoon laimentamisen jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Vain lääkäri saa antaa injektio-/infuusioidon.

Hoidon kesto riippuu taudin kulusta ja laboratoriotuloksista.

Käsittelyohjeet:

Injektiopullo, joka sisältää säilytysaineetonta injektio-/infuusiokonsentraattia liuosta varten, on tarkoitettu vain **yhtä** käyttökertaa varten. Valmiste on käytettävä välittömästi pullon avaamisen jälkeen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Oksalaattivirtsakivet, hyperoksaluria
- Raudan varastoinnin häiriöt / raudan ylikuormitus (esim. talassemia, hemokromatoosi, sideroblastianemia, punasolukonsentraattitransfuusiot)
- Munuaisten vajaatoiminta (**KDIGO:n mukaan GFR-luokat G4 ja G5 (< 30 ml/min/1,73 m²)**)
- Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos/häiriö
- Alle 12-vuotiaat lapset: suuret C-vitamiiniannokset (ks. kohta 4.2)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta (KDIGO:n mukaan GFR-luokka G3 (30 < 60 ml/min/1,73 m²))

C-vitamiinilisä kasvattaa oksalaatin virtsaan saostumisen riskiä potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Tästä syystä munuaisten toimintaa (esim. GFR, albumiini) on seurattava tarkasti.

Munuaiskivien muodostumiselle alttiilla potilailla on suuria C-vitamiiniannoksia käytettäessä myös kalsiumoksalattikivien kehittymisen riski. Potilaille, joilla on aiemmin toistuvasti ollut munuaiskiviä, ei suositella yli 100–200 mg:n päivittäisiä C-vitamiiniannoksia.

Yksi Ascorbic acid Pascoe -injektiopullo sisältää 42,3 mmol (972 mg) natriumia. Potilaiden, joita on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota, on otettava tämä huomioon.

Riittävästä nesteen saannista on varmistuttava (noin 1,5–2 l päivässä).

Lisäksi askorbiinihappohoidon aikana suositellaan välttämään runsaasti oksalaattia sisältäviä ruokia. Yksittäisissä tapauksissa potilaille, joilla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia (kuten obstruktiivinen tai restriktiivinen keuhkoputki- tai keuhkosairaus), voi ilmetä akuuttia hengenahdistusta suurilla ($\geq 7,5$ g) Ascorbic acid Pascoe -annoksilla hoidettaessa. Tästä syystä näille potilaille suositellaan pienempiä aloitusannoksia.

Huomaa:

Yhden gramman annosten annon jälkeen virtsan askorbiinihappopitoisuus saattaa nousta niin paljon, että se voi vaikuttaa tiettyjä kliinisen kemian parametreja (glukoosi, virtsahappo, kreatiiniini, epäorgaaninen fosfaatti) mittaaviin testeihin, mikä voi tuottaa virheellisiä tuloksia. Myös ulosteen veritesti voi antaa vääriä negatiivisia tuloksia.

Huomioitava diabetespotilaiden hoidossa:

Parenteraalisesti annosteltu askorbiinihappo vaikuttaa veren glukoosimääritykseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Askorbiinihappopitoisuuden pienenemistä kudoksissa aiheuttavat mm. asetyylilisäsyylisäilyhappo, savukkeiden nikotiini, alkoholi, monet ruokahalua hillitsevät lääkkeet, rauta, fenytoiini, jotkin kouristuksia ehkäisevät lääkkeet, oraalisten ehkäisyvalmisteiden sisältämä estrogeeni ja tetrasykliini.

Suuret askorbiinihappoannokset voivat tehdä virtsasta hapanta. Tämä aiheuttaa happamien lääkkeiden odottamatonta tubulaarista takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä puolestaan aiheuttaa liiallisen vasteen. Vastaavasti emäksiset lääkkeet saattavat vähentää takaisinimeytymistä, mikä johtaa pienempään hoidolliseen tehoon. Suuret annokset saattavat pienentää suun kautta otettavien antikoagulanttien vastetta.

Askorbiinihapon ja flufenatsiinin samanaikaisen annon on raportoitu pienentävän flufenatsiinin pitoisuutta plasmassa.

Kun askorbiinihappoa annetaan raudan poistumisen parantamiseksi annetun desferrioksamiinin lisänä potilaille, joiden elimistössä on liikaa rautaa, se saattaa pahentaa raudan toksisuutta (etenkin sydämelle) hoidon alussa, jolloin kudoksissa on liikaa rautaa. Tästä syystä suositellaan, ettei askorbiinihappoa annettaisi ensimmäiseen kuukauteen desferrioksamiinihoidon aloittamisen jälkeen potilaille, joiden sydämen toiminta on normaali. Potilaille, joilla on sydämen toimintahäiriö, ei saa antaa askorbiinihappoa samanaikaisesti desferrioksamiinin kanssa.

Asetyyylisalisyylihappo voi samanaikaisesti suurten askorbiinihappoannosten kanssa annettuna heikentää askorbiinihapon imeytymistä ja vähentää sen erittymistä virtsaan. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joille annetaan alumiinia sisältäviä antasideja ja suun kautta annettavaa sitraattia, voi kehittyä veren alumiinipitoisuuden huomattavasta noususta johtuva mahdollisesti hengenvaarallinen enkefalopatia. On olemassa näyttöä siitä, että C-vitamiinin yhteisvaikutus voi olla samanlainen.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet laskevat askorbiinihapon pitoisuutta seerumissa.

Askorbiinihappo on voimakas pelkistin, joka häiritsee useita hapetus-pelkistysreaktioihin perustuvia laboratoriotutkimuksia. Lisätietoa askorbiinihapon vaikutuksista tiettyihin laboratoriotutkimuksiin on katsottava asiantuntijalähteistä. Yleensä Ascorbic acid Pascoe -valmisteen annon ja laboratoriotutkimusten välillä kannattaa pitää yhden päivän väli.

Koska kattavia kliinisiä tietoja ei ole, suuria C-vitamiiniannoksia ei saa antaa samanaikaisesti kemoterapian tai sädehoidon kanssa. Jos C-vitamiini-infuusio annetaan ennen kemoterapiaa tai sädehoitoa, C-vitamiini-infuusion ja hoidon välille suositellaan 24 tunnin taukoa. Jos C-vitamiinia annetaan kemoterapian tai sädehoidon jälkeen, C-vitamiinin annon ja hoidon välillä on oltava vähintään 24 tuntia. Annettaessa kemoterapia-aineita, joiden puoliintumisaika on > 6 tuntia, välin on oltava 3–4 kertaa puoliintumisaika.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Askorbiinihappo läpäisee veri-istukkaesteen ja erittyy rintamaitoon.

Raskaana olevien ja imettävien äitien päivittäinen askorbiinihappoannos ei saa ylittää 100–500 mg:aa. Suuren C-vitamiinipitoisuutensa vuoksi Ascorbic acid Pascoe ei sovi käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Jos kuitenkin ilmenee kohdassa 4.8 kuvattuja haittavaikutuksia (huimaus, hämärtynyt näkö), ajokyky ja koneidenkäyttökyky saattavat olla heikentyneet.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Hyvin harvinaiset: respiratoriset yliherkkyysoireet, kuten hengenahdistus/hengitysvaikeudet.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin harvinaiset: ihon yliherkkyysoireet, kuten eksanteema, urtikaria, kutina.

Verisuonisto:

Hyvin harvinaiset: ohimenevät verenkiertohäiriöt (kuten huimaus, pahoinvointi, päänsärky, näön heikkeneminen).

Infektiot:

Hyvin harvinaiset: Potilailla, joilla on akuutti infektio, on havaittu reaktioita, kuten vilunväristyksiä ja lämpötilan nousua.

Ruuansulatuselimistö:

Hyvin harvinaiset: Suuret annokset saattavat aiheuttaa ruuansulatuselimistön häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Munuaiset ja virtsatiet:

Hyvin harvinaiset: Suuret annokset saattavat aiheuttaa hyperoksaluriaa, ja jos virtsa muuttuu happamaksi, munuaisten kalsiumoksaattikiviä voi muodostua.

Hyvin harvinaiset: Yli 600 mg:n päivittäisillä annoksilla on diureettinen vaikutus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lisätieto munuaiskivien muodostumisen riskistä on kohdassa 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: askorbiinihappo (C-vitamiini)

ATC-koodi: A11GA01

Ascorbic acid Pascoe sisältää vaikuttavana aineena askorbiinihappoa, joka on välttämätön ihmiskeholle.

Askorbiinihappo ja dehydroaskorbiinihappo muodostavat tärkeän hapetus-pelkistysparin.

Pelkistyspotentiaalinsa ansiosta C-vitamiini toimii kofaktorina useissa entsyymijärjestelmissä, kuten kollageenin muodostuksessa, katekoliamiinisynteesissä, steroidien, tyrosiinin ja eksogeenisten aineiden hydroksylaatioissa, karnitiinin biosynteesissä, tetrahydrofoolihapon regeneraatioissa ja peptidi-alfa-amidaatioissa (mukaan lukien peptidihormonien ja neuropeptidien, kuten ACTH:n ja gastriinin, amidaatioissa).

Askorbiinihappo estää happiradikaalien aiheuttamia ketjureaktioita elimistön nesteaitioissa. Antioksidatiivinen aktiivisuus on tiiviissä biokemiallisessa yhteisvaikutuksessa E-vitamiinin, A-vitamiinin ja karotenoidien aktiivisuuden kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Askorbiinihapon farmakokineettinen profiili vaihtelee annoksen ja antoreitin mukaan.

Suun kautta annetun askorbiinihapon imeytyminen on annosriippuvaista, ja se tapahtuu ohutsuolessa tiettyjen Na⁺-riippuvaisten kuljettajaproteiinien (SVCT1 ja SVCT2) avulla energiaa vaativalla kuljetusmekanismilla.

200 mg:n annokset ovat optimaalisia, koska niiden vakaan tilan biologinen hyötyosuus on 100 %. Yli yhden gramman annoksilla imeytyminen on alle 50 %. Mikrobiomi hajottaa osan imeytymättömästä määrästä epäorgaaniseksi hapoiksi ja CO₂:ksi.

Munuaisten kautta tapahtuvaan eritykseen kuuluu glomerulusfiltraatio, jota seuraa takaisinimeytyminen proksimaalisessa tubuluksessa. Munuaiskynnys on noin 57 µmol/l (joka vastaa 1 mg:aa/dl). Jos pitoisuus plasmassa on kynnyksen alapuolella, askorbaatin takaisinotto alkuvirtsasta on täydellistä. Kun pitoisuus plasmassa ylittää munuaiskynnyksen, virtsaan jäävän askorbaatin määrä kasvaa.

Suun kautta otettavalla 1 gramman askorbiinihappoannoksella saavutetaan noin 90 µmol:n/l (vastaa 1,6 mg:aa/dl) huippupitoisuus plasmassa. Erittäin suuret suun kautta annettavat annokset (3 g C-vitamiinia 6 kertaa päivässä) tuottavat lyhyessä ajassa 220 µmol:n/l pitoisuuden plasmassa (vastaa 3,9 mg:aa/dl).

Askorbiinihapon **parenteraalinen** käyttö johtaa huomattavasti suurempiin pitoisuuksiin plasmassa (> 2,3 mmol/l, mikä vastaa 40 mg:aa/dl, kun askorbiinihappoa annetaan infuusiona 7,5 g/50 ml). Puoliintumisaika plasmassa suuren infuusioannoksen jälkeen on munuaispuhdistuman vuoksi terveillä tutkittavilla 1,5–2,5 tuntia.

Askorbaatin soluunotto kudoksissa ja koolonin lumenissa saavutetaan samoilla natriumriippuvaisilla askorbaatin kuljettajaproteiineilla SVCT1 tai SVCT2 energiariippuvaisessa prosessissa. Kudosten kyky vastaanottaa askorbaattia riippuu solujen sisäisestä kuljettajaproteiinipitoisuudesta, joka vaihtelee eri kudostyypeissä. Vaihtoehtoinen kuljetusmekanismi on hapettuneen askorbaatin (dehydroaskorbiinihapon) otto glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) avulla. Tämä prosessi etenee nopeammin kuin aktiivinen askorbaatin otto ja edistää glutationiriippuvaista regeneraatiota solun sisällä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alle 1 g:n/kg askorbiinihappoannoksilla ei ole teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia rotilla tai hiirillä. Laskimoannon jälkeen akuutti ja subkrooninen LD₅₀ on yli 200 mg/kg rotilla, marsuilla ja koirilla. Askorbiinihappo erittyy rintamaitoon ja läpäisee veri-istukkaesteen yksinkertaisen diffuusion avulla.

Suurempien askorbiinihappoannosten käyttö raskauden aikana voi lisätä lasten alttiutta keripukin kehittymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmisteen sekoittamista pelkistymiselle herkkien aineiden kanssa on vältettävä. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu / laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen / laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ascorbic acid Pascoe toimitetaan ruskeasta lasista (tyyppi II) valmistetussa 50 millilitran injektiopullossa, jossa on tulppa (butyylikumia), repäisykorkki (alumiinia) ja 7,5 grammaa aktiivista ainetta eli askorbiinihappoa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Säilytysaineeton injektio-/infuusiokonsentraatti liuosta varten on tarkoitettu vain **yhteen** käyttökertaan. Se on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Ascorbic acid Pascoe -valmisteen osmolaliteetti on 1 500–1 700 mOsmol/kg. Koska ääreislaskimoihin annettaessa infuusion osmolaliteetin on oltava alle 800 mOsmol/kg, Ascorbic acid Pascoe -valmistetta on laimennettava isotonisella NaCl-liuoksella suhteessa 1:2; esimerkiksi 50 ml Ascorbic acid Pascoe -valmistetta laimennetaan 100 ml:lla isotonista NaCl-liuosta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
Schiffenberger Weg 55
35394 Giessen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35111

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ascorbic acid Pascoe 150 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska med 50 ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 7,5 g askorbinsyra.

Hjälpämne med känd effekt

Natriumvätekarbonat (50 ml av koncentratet innehåller 972 mg natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, ljusgul lösning.

pH från 6,2 till 7,0.

Osmolaliteten är 1 500–1 700 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av konstaterad vitamin C-brist som inte kan avhjälpas med kostintag eller oral substitutionsbehandling.

Ascorbic acid Pascoe är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Den vanliga dosen är 0,5 till 1,0 g askorbinsyra (motsvarande 3,3–6,7 ml koncentrat). Svårt trauma eller operation kan kräva dagliga doser på minst 3 g askorbinsyra för att återfå normala plasmanivåer. Beroende på sjukdomssituation kan upp till 7,5 g askorbinsyra (50 ml koncentrat) per dag användas för infusion.

Pediatrisk population

Barn under 12 år bör inte få mer än 5–7 mg askorbinsyra/kg kroppsvikt per dag. Höga doser av Ascorbic acid Pascoe är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3). Det finns inga tillgängliga data för användning av Ascorbic acid Pascoe hos ungdomar.

Administreringsätt

För långsam intravenös injektion eller infusion efter spädning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Injektions-/infusionsbehandlingen måste utföras av en läkare.

Varaktigheten för användning beror av sjukdomsförloppet och resultatet av laboratorietester.

Instruktioner för hantering:

Injektionsflaskan med koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning är fri från konserveringsmedel och är endast avsedd för **engångsbruk**. Den måste användas omedelbart efter öppnandet. Eventuell oanvänd lösning måste kasseras.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Oxalat urolithiasis, 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 ml/min/1,73 m²)**)
- 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 ml/min/1,73 m²))

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.

Varje injektionsflaska av Ascorbic acid Pascoe innehåller 42,3 mmol (972 mg) natrium. Detta ska beaktas för patienter som ordinerats natriumfattig kost.

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

Det rekommenderas också att undvika ytterligare oxalatrik mat under behandlingen med askorbinsyra. I isolerade fall kan patienter med en historik av andningssvårigheter (såsom obstruktiv eller restriktiv bronk- och lungsjukdom) uppleva akut dyspné vid behandling med hög dos ($\geq 7,5$ g) av Ascorbic acid Pascoe. Lägre initiala doser rekommenderas därför till dessa patienter.

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 påverkar analysen av blodglukosbestämning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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.

Stora doser askorbinsyra kan orsaka att urinen blir sur och orsakar 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.

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

Askorbinsyra som ges utöver 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 det 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.

Acetylsalicylsyra kan, i kombination med hög dos av askorbinsyra, minska absorptionen av askorbinsyra och minskar urinutsöndringen. Den kliniska betydelsen av detta är osäker.

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 bevis för att vitamin C kan interagera på liknande sätt.

Orala preventivmedel sänker serumnivåerna av askorbinsyra.

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

På grund av brist på omfattande kliniska data bör högre doser av vitamin C ske med tidsfördröjning 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Askorbinsyra passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk.

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 Ascorbic acid Pascoe inte lämpligt för användning under graviditet och amning.

Fertilitet

Det finns inga studier om påverkan på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts. Om eventuella biverkningar förekommer beskrivna i avsnitt 4.8 (yrsel, dimsyn), kan 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, bröstorg och mediastinum:

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

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta: kutana överkänslighetsreaktioner, t.ex. exanthem, 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-tarmrubbingar, 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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

Ascorbic acid 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 enzymssystem, 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).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen av askorbinsyra beror av dos och administreringsväg.

Efter **oral** administrering sker dosberoende absorption av askorbinsyra i tunntarmen via specifik 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 CO_2 .

Utsöndring via njurarna inkluderar glomerulär filtration följt av reabsorption i proximala tubuli. Den renala tröskeln är omkring $57 \mu\text{mol/l}$ (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.

Oral användning av 1 gram askorbinsyra resulterar i en maximal plasmakoncentration på ungefär $90 \mu\text{mol/l}$ (ekvivalent med $1,6 \text{ mg/dl}$). Extremt höga orala doser (3 g vitamin C 6 gånger dagligen) ger plasmanivåer på $220 \mu\text{mol/l}$ (ekvivalent med $3,9 \text{ mg/dl}$) inom en kort tid.

Parenteral användning av askorbinsyra leder till betydligt högre plasmanivåer ($> 2,3 \text{ mmol/l}$ ekvivalent med 40 mg/dl efter infusion av $7,5 \text{ g askorbinsyra/50 ml}$). Plasmahalveringstiden efter infusion med hög dos är, p.g.a. renal clearance, mellan 1,5 och 2,5 timmar hos friska försökspersoner.

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 glukotransportörer (GLUT). Denna process fortskrider snabbare än det aktiva upptaget av askorbat och främjar den glutationberoende regenereringen inuti cellen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Doser av askorbinsyra på upp till 1 g/kg kroppsvikt har inga teratogena eller fetotoxiska effekter hos råttor eller möss. Akut och subkronisk LD_{50} efter intravenös administrering är över 200 mg/kg kroppsvikt hos råttor, marsvin och hundar. Askorbinsyra utsöndras i bröstmjölk och passerar placentabarriären genom enkel diffusion.

Användning av högre doser av askorbinsyra under graviditet kan leda till en ökad predisposition för utveckling av skörbjugg hos avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Blandning av läkemedlet med reduktionskänsliga substanser bör undvikas.

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Rekonstituerad/spädd produkt ska användas omedelbart efter rekonstituering/spädning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ascorbic acid Pascoe tillhandahålls i en 50 ml bärnstensfärgad injektionsflaska av glas (typ II) med en propp (butylgummi) och flip-off-kapsyl (aluminium), innehållande 7,5 g av den aktiva substansen askorbinsyra.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för användning/hantering

Koncentratet till injektions-/infusionsvätska, lösning är fritt från konserveringsmedel och är endast avsett för **engångsbruk**. Det måste användas omedelbart efter öppnandet. Eventuell oanvänd lösning måste kasseras.

Osmolaliteten för Ascorbic acid Pascoe är mellan 1 500 och 1 700 mOsmol/kg. Eftersom osmolaliteten för infusion i perifera vener bör vara under 800 mOsmol/kg måste Ascorbic acid Pascoe spädas med isoton natriumkloridlösning i förhållandet 1:2, t.ex. 50 ml Ascorbic acid Pascoe spädd med 100 ml isoton natriumkloridlösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
Schiffenberger Weg 55
35394 Giessen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35111

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.9.2020