

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vitamin C Pascoe 150 mg/ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass med 50 ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder: 7,5 g askorbinsyre.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Natriumhydrogenkarbonat (50 ml konsentrat inneholder 972 mg natrium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, lys gul oppløsning.

pH-verdi: 6,2 – 7,0.

Osmolalitet: 1500-1700 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av klinisk C-vitaminmangel hvor det ikke er tilstrekkelig med inntak via kosten eller med oral substitusjonsbehandling.

Vitamin C Pascoe er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:

Vanlig dose er 0,5 til 1 g askorbinsyre (tilsvarer 3,3-6,7 ml konsentrat). Alvorlig traume eller kirurgi kan gjøre det nødvendig med daglige doser på minst 3 g askorbinsyre for å gjenopprette normale plasmanivåer. Avhengig av sykdomstilstand kan inntil 7,5 g askorbinsyre (50 ml konsentrat) per dag brukes til infusjon.

Pediatrisk populasjon:

Barn under 12 år skal ikke gis mer enn 5-7 mg askorbinsyre/kg kroppsvekt per dag. Høye doser med Vitamin C Pascoe er kontraindisert hos barn under 12 år (se pkt. 4.3). Det foreligger ingen data om bruk av Vitamin C Pascoe hos ungdom.

Administrasjonsmåte

Til langsom intravenøs injeksjon eller infusjon etter fortynning.

For instruksjoner om fortynning før administrering, se pkt. 6.6.

Injeksjons-/infusjonsbehandlingen skal utføres av lege.

Varighet av behandlingen avhenger av sykdomsforløp og resultater fra laborietester.

Instruksjoner for håndtering:

Hetteglasset med konserveringsfritt konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er kun til **engangsbruk**. Det skal brukes umiddelbart etter åpning. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Oksalaturolithiasis, hyperoksaluri
- Forstyrrelser i jernlagring/jernoverskudd (f.eks. talassemi, hemokromatose, sideroblastisk anemi, transfusjoner med erytrocyttkonsentrat)
- Nyreinsuffisiens (**KDIGO GFR stadium G4 og G5 ($< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)**)
- Glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel/defekt
- Barn under 12 år: høye doser av C-vitamin (se pkt. 4.2)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyreinsuffisiens (KDIGO GFR stadium G3 (30 til $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$))

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har høyere risiko for utfelling av oksalat i urinen på grunn av tilskudd av C-vitamin. Derfor bør det utføres en nøye monitorering av nyrefunksjonen (f.eks. GFR, albumin).

Pasienter som er disponert for å danne nyresten risikerer å utvikle kalsiumoksalatstenen når de bruker høye doser C-vitamin. Det anbefales å ikke overskride en daglig dose på 100-200 mg C-vitamin hos pasienter som tidligere har hatt tilbakevendende nyresten.

Hvert injeksjonshetteglass med Vitamin C Pascoe inneholder 42,3 mmol (927 mg) natrium. Dette må tas hensyn til hos pasienter på saltfattig diett.

Det må sørges for tilstrekkelig væskeinntak (ca. 1,5-2 l per dag).

Det anbefales også å unngå mat som er rik på oksalater under behandlingen med askorbinsyre.

I enkeltstående tilfeller kan pasienter som tidligere har hatt pustevansker (f.eks. obstruktiv eller restriktiv bronkie- eller lungesykdom) oppleve akutt dyspné når de behandles med høye doser ($\geq 7,5 \text{ g}$) av Vitamin C Pascoe. Lavere startdoser anbefales derfor til disse pasientene.

Merk:

Etter administrasjon av gramdoser kan nivået av askorbinsyre i urinen stige så mye at det kan påvirke tester for visse klinisk-kjemiske parametre (glukose, urinsyre, kreatinin, uorganisk fosfat), som kan medføre uriktige testresultater. Test for okkult blod i avføring kan også gi falske negative resultater.

Merknad til vurdering i behandling av diabetespasienter:

Parenteral administrering av askorbinsyre påvirker analyse av blodglukose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som induserer vevsdesaturasjon av askorbinsyre inkluderer acetylsalisylsyre, nikotin fra sigaretter, alkohol, flere appetittdepengende substanser, jern, fenytoin, visse antikonvulsiva, østrogenkomponenten i orale antikonseptiva og tetrasyklin.

Store doser askorbinsyre kan gjøre urinen sur, hvilket kan forårsake uventet renal tubulær reabsorpsjon av sure legemidler, og dermed overdrevet respons. Omvendt kan basiske legemidler medføre nedsatt

reabsorpsjon som fører til en nedsatt terapeutisk effekt. Store doser kan redusere responsen på orale antikoagulantia.

Det er rapportert at samtidig bruk av askorbinsyre og flufenazin har ført til reduserte plasmakonsentrasjoner av flufenazin.

Askorbinsyre som gis sammen med deferoksamin til pasienter med jernoverskudd for å oppnå bedre utskillelse av jern, kan forverre jerntoksisiteten, spesielt for hjertet, tidlig i behandlingen når det er overflødig jern i vevet. Det anbefales derfor at pasienter med normal hjertefunksjon ikke får askorbinsyre den første måneden etter å ha startet med deferoksamin. Askorbinsyre skal ikke gis sammen med deferoksamin hos pasienter med hjertedysfunksjon.

Når acetylsalisylsyre tas i kombinasjon med høye doser av askorbinsyre kan det redusere absorpsjonen av askorbinsyre og nedsette utskillelsen i urinen. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

Pasienter med nyresvikt som får syrenøytraliserende legemidler med aluminium og oral sitrat kan utvikle potensielt dødelig encefalopati på grunn av betydelig økte nivåer av aluminium i blodet. Det finnes bevis for at C-vitamin kan interagere på samme måte.

Orale antikonseptiva senker serumnivået av askorbinsyre.

Askorbinsyre er et sterkt reduksjonsmiddel og påvirker flere laboratorietester basert på oksidasjons-reduksjonsreaksjoner. Spesialiserte referanser bør konsulteres for spesifikke opplysninger om interferens på laboratorietester forårsaket av askorbinsyre. Vanligvis bør det vurderes et tidsintervall på 1 dag mellom administrasjon av Vitamin C Pascoe og laboratorietesten.

Siden det ikke foreligger omfattende kliniske data, bør administrering av høye doser C-vitamin og kjemoterapi eller strålebehandling gjøres med visse tidsintervaller. Hvis C-vitamin infunderes før kjemoterapi/strålebehandling, anbefales en tidsmessig forskjell på 24 timer. Hvis C-vitamin administreres etter kjemoterapi/strålebehandling, bør det være et intervall på minst 24 timer. For kjemoterapeutika med halveringstid > 6 timer, bør det være et intervall på 3-4 halveringstider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Askorbinsyre passerer placenta og skilles ut i morsmelk.

Daglige doser på 100 til 500 mg askorbinsyre skal ikke overskrides til gravide kvinner og ammende mødre. På grunn av det høye innholdet av C-vitamin skal ikke Vitamin C Pascoe brukes av gravide eller ammende.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier på effekten på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan imidlertid være svekket dersom bivirkninger beskrevet i pkt. 4.8 oppstår (svimmelhet, tåkesyn).

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er kategorisert etter frekvens som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Svært sjeldne: Respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner f.eks. dyspné/pustevansker.

Hud- og underhudssykdommer:

Svært sjeldne: Hypersensitivitetsreaksjoner i huden, f.eks. eksantem, urtikaria, pruritus.

Karsykdommer:

Svært sjeldne: Forbigående sirkulatoriske problemer (f.eks. svimmelhet, kvalme, kefalalgi, svekket syn)

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Svært sjeldne: Reaksjoner som frysninger og økt kroppstemperatur ble observert hos pasienter med akutte infeksjoner.

Gastrointestinale sykdommer:

Svært sjeldne: Store doser kan forårsake mage-tarmlidelser som f.eks. kvalme, oppkast, diaré.

Sykdommer i nyre og urinveier:

Svært sjeldne: Store doser kan føre til hyperoksaluri og dannelse av renale oksalatstener ved sur urin.

Svært sjeldne: Diuretisk effekt ved doser på 600 mg eller høyere.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <https://www.legemiddelverket.no/pasientmelding>.

4.9 Overdosering

Se pkt. 4.4 for risikoen for dannelse av nyresten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Askorbinsyre (vitamin C), usammensatte preparater
ATC-kode: A11GA01

Vitamin C Pascoe inneholder askorbinsyre, et virkestoff som er essensielt for kroppen.

Askorbinsyre og dehydroaskorbinsyre danner et viktig redokssystem.

På grunn av C-vitaminets reduksjonspotensiale fungerer det som kofaktor i flere enzymsystemer, f.eks. i dannelsen av kollagen, katekolaminsyntese, hydroksylering av steroider, tyrosin og eksogene substanser, karnitinbiosyntese, regenerering av tetrahydrofolsyre, alfa-amidering av peptider – blant annet av peptidhormoner og neuropeptider (f.eks. ACTH og gastrin).

Ascorbinsyre blokkerer kjedereaksjonene induert av oksygenradikaler i kroppens væskerom. Antioksidantaktiviteten er i nær biokjemisk interaksjon med aktiviteten til vitamin E, vitamin A og karotenoidene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen til ascorbinsyre avhenger av dose og administrasjonsvei.

Etter **oral** administrasjon oppstår det en doseavhengig absorpsjon av ascorbinsyre i tynntarmen ved hjelp av spesifikke Na^+ -avhengige transportører (SVCT1 og SVCT2) i en energikrevende reaksjon.

Inntak på 200 mg er optimalt fordi steady-state biotilgjengelighet er 100 %. Ved doser over ett gram er absorpsjonen mindre enn 50 %. Deler av mengden som ikke blir absorbert brytes ned til uorganiske syrer og CO_2 av mikrobiomet.

Renal utskillelse omfatter glomerulær filtrasjon etterfulgt av reabsorpsjon i den proksimale tubuli. Den renale terskelverdien er ca. 57 mikromol/l (tilsvarende 1 mg/dl). Under denne plasmakonsentrasjon er gjenopptaket av askorbat den primære urinen komplett. Når plasmakonsentrasjonen overstiger den renale terskelverdi øker mengde askorbat som går tapt i urinen.

Oral bruk av 1 g ascorbinsyre medfører maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 90 mikromol/l (tilsvarende 1,6 mg/dl). Ekstremt høye orale doser (3 g C-vitamin 6 ganger daglig) gir plasmanivåer på 220 mikromol/l (tilsvarende 3,9 mg/dl) innenfor kort tid.

Parenteral bruk av ascorbinsyre fører til betydelig høyere plasmanivåer ($> 2,3$ mmol/l tilsvarende 40 mg/dl) etter infusjon av 7,5 g ascorbinsyre/50 ml). Plasmahalveringstid etter høydose infusjon er, på grunn av renal clearance, mellom 1,5 og 2,5 timer hos friske frivillige.

Opptak av askorbat i cellene oppnås i kroppsvev og inne i tykktarmen av de samme natriumavhengige askorbattransportørene SVCT1 og SVCT2 i en energiavhengig prosess. Vevets evne til opptak av askorbat avhenger av konsentrasjonen av de intracellulære transportørene som varierer i forskjellige vevstyper. En annen transportmekanisme er opptak av oksidert askorbat (dehydroaskorbat) via glukosetransportører (GLUT). Denne prosessen er raskere enn det aktive opptaket av askorbat og fremmer glutationsavhengig regenerasjon i cellen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ascorbinsyre i doser opp til 1 g/kg kroppsvekt har ikke teratogen eller føtotoxisk effekt hos rotter og mus. Akutt og subkronisk LD_{50} etter intravenøs administrasjon er mer enn 200 mg/kg kroppsvekt hos rotter, marsvin og hunder. Ascorbinsyre utskilles i morsmelk og passerer placentabarrieren ved enkel diffusjon.

Bruk av høyere doser ascorbinsyre under graviditeten kan føre til høyere predisposisjon for utvikling av skjærbuk hos avkommet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumhydrogenkarbonat, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Legemidlet bør ikke blandes med reduksjonsfølsomme substanser.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Det rekonstituerte/fortynnete legemidlet skal brukes umiddelbart etter rekonstituering/fortynning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Vitamin C Pascoe leveres i et 50 ml ravgult injeksjonshetteglass (type II) med en propp (butylgummi) og aluminiumsforsegling som kan vippes av, og inneholder 7,5 g av virkestoffet askorbinsyre.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for bruk/håndtering

Det konserveringsfrie konsentratet til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er kun til **engangsbruk**. Det skal brukes umiddelbart etter åpning. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.

Osmolaliteten til Vitamin C Pascoe er mellom 1500 og 1700 mosmol/kg. Siden osmolaliteten for perifer venøs infusjon bør være under 800 mosmol/kg, skal Vitamin C Pascoe fortynnes med isotonisk natriumklorid-oppløsning i forholdet 1:2, f.eks. 50 ml Vitamin C Pascoe fortynnet med 100 ml isotonisk natriumklorid-oppløsning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
Schiffenberger Weg 55
35394 Giessen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11661

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.12.2020

10. OPPDATERINGSDATO

18.12.2020