

HIDONAC®

Acetylcysteine

Composition :

Each bottle of 25 ml contains: Active ingredient: Acetylcysteine 200 mg/ml Excipients: Sodium hydroxide, Disodium edetate, Water for injection.

Pharmaceutical form:

Solution for intravenous infusion

Therapeutic indications:

Voluntary or accidental Paracetamol poisoning

Posology and Method of Administration:

Acetylcysteine should be administered by intravenous infusion preferably using Glucose 5% as the infusion fluid. Sodium Chloride 0.9% solution may be used if Glucose 5% is not suitable.

The full course of treatment with acetylcysteine comprises 3 consecutive intravenous infusions. Doses should be administered sequentially with no break between the infusions. The patient should receive a total dose of 300 mg/kg body weight over a 21 hour period.

ADULTS

Administration

- Weight the patient to determine the correct weight band.
- Use the adult dosage table to determine the appropriate volume of acetylcysteine (ampoule volume) to be added to the infusion fluid for each of the 3 infusion periods.

First infusion

Add the appropriate volume of acetylcysteine injection to 200 mL of infusion fluid and infuse over 1 hour.

Second infusion

Add the appropriate volume of acetylcysteine injection to 500 mL of infusion fluid and infuse over the next 4 hours.

Third infusion

Add the appropriate volume of acetylcysteine injection to 1 litre of infusion fluid and infuse over the next 16 hours.

A ceiling weight of 110 kg should be used when calculating the dosage for obese patients.

Dosage should be calculated using the patient's actual weight.

Adult Dosage Table

Adult Dosage Table Adult acetylcysteine prescription (each ampoule = 200mg/mL acetylcysteine)				Please circle appropriate weight, dose and volume.		
Regimen	First Infusion		Second Infusion		Third infusion	
Infusion fluid	200 mLs 5% glucose or sodium chloride 0.9%		500 mLs 5% glucose or sodium chloride 0.9%		1000 mLs 5% glucose or sodium chloride 0.9%	
Duration of infusion	1 hour		4 hours		16 hours	
Drug dose	150 mg/kg acetylcysteine		50 mg/kg acetylcysteine		100 mg/kg N-acetylcysteine	
Patient Weight ¹	Ampoule Volume ²	Infusion Rate	Ampoule Volume ²	Infusion Rate	Ampoule Volume ²	Infusion Rate
kg	mL	mL/h	mL	mL/h	mL	mL/h
40-49	34	234	12	128	23	64
50-59	42	242	14	129	28	64
60-69	49	249	17	129	33	65
70-79	57	257	19	130	38	65
80-89	64	264	22	131	43	65
90-99	72	272	24	131	48	66
100-109	79	279	27	132	53	66
>110- Max dose	83	283	28	132	55	66

1 Dose calculations are based on the weight in the middle of each band. If the patient weighs less than 40kg use the paediatric dosage table.

2 Ampoule volume has been rounded up to the nearest whole number.

CHILDREN

Children should be treated with the same doses and regimen as adults. However, the quantity of intravenous fluid used must be modified to take into account age and weight, as fluid overload is a potential danger.

Doses should be administered sequentially using an appropriate intravenous infusion pump.

Preparation and administration of paediatric infusions

- Weigh the child to determine the correct weight band.

- Read off the table the total infusion volume required for each dose according to the weight of the child and make up the solutions according to the directions below. The full course of treatment with acetylcysteine comprises 3 consecutive intravenous infusions.

First infusion

Prepare a 50 mg/mL solution by diluting each 10 mL ampoule of acetylcysteine (200 mg/mL) with 30 mL glucose 5% or sodium chloride 0.9% to give a total volume of 40 mL.

- Prepare the appropriate volume for the weight of the child.
- The dose is infused over 1 hour at the infusion rate stated in the table.

Second Infusion

Prepare a 6.25 mg/mL solution by diluting each 10 mL ampoule of acetylcysteine (200 mg/mL) with 310 mL glucose 5% or sodium chloride 0.9% to give a total volume of 320 mL.

- Prepare the appropriate volume for the weight of the child.
- The dose is infused over 4 hours at the infusion rate stated in the table.

Third Infusion

Prepare a 6.25 mg/mL solution by diluting each 10 mL ampoule of acetylcysteine (200 mg/mL) with 310 mL glucose 5% or sodium chloride 0.9% to give a total volume of 320 mL.

- Prepare the appropriate volume for the weight of the child.
- The dose is infused over 16 hours at the infusion rate stated in the table.

For example, for a child weighing 12 kg, the first infusion would be 38 mL infused at 38 mL/h over 1 hour, the second infusion would be 100 mL infused at 25 mL/h over 4 hours and the third infusion would be 208 mL infused at 13 mL/h over 16 hours

Paediatric Dosage table

Paediatric acetylcysteine prescription (each ampoule = 200mg/mL acetylcysteine)					Please circle appropriate weight, dose and volume	
Regimen	First Infusion		Second Infusion		Third infusion	
Infusion	50mg/ml for 1 hour		6.25mg/ml for 4 hours		6.25mg/ml for 16 hours	
Infusion rate	3mL/kg/h		2mLkg/h		1mLkg/h	
Patient Weight1	Total infusion Volume2	Infusion Rate	Total infusion Volume2	Infusion Rate	Total infusion Volume2	Infusion Rate
kg	mL	mL/h	mL	mL/h	mL	mL/h
5	15	15	10	40	5	80
6	18	18	12	48	6	96
7	21	21	14	56	7	112
8	24	24	16	64	8	128
9	27	27	18	72	9	144
10-14	38	38	25	100	13	208
15-19	53	53	35	140	18	288
20-24	68	68	45	180	23	368
25-29	83	83	55	220	28	448
30-34	98	98	65	260	33	528
35-39	113	113	75	300	38	608

1. Dose calculations are based on the weight in the middle of each band. If the patient weighs more than 40kg use the adult dosage table.
2. Figures have been rounded up to the nearest whole number
3. Recommended dosing for those less than 5 kg has not been studied.

Contra indication :

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

Special Warning and precaution for use :

Acetylcysteine should be given by intravenous route under strict medical supervision. The undesirable effects following acetylcysteine intravenous perfusion are more likely to appear if the drug is administered too quickly or in an excessive amount. It is therefore recommended to strictly follow the indications reported under paragraph "Posology".

Anaphylactoid reactions

Anaphylactoid/hypersensitivity reactions occur with acetylcysteine, particularly with the initial loading dose. The patient should be carefully observed during this period for signs of an anaphylactoid reaction. In very rare cases these reactions have been fatal.

Anaphylactoid/hypersensitivity reactions to acetylcysteine usually occur between 15 and 60 minutes after the start of the infusion and, in many cases, symptoms are relieved by stopping the infusion. An antihistamine drug may be necessary, and occasionally corticosteroids may be required.

Most anaphylactoid reactions can be managed by temporarily suspending the acetylcysteine infusion, administering appropriate supportive care and restarting at a lower infusion rate. Once an anaphylactoid reaction is under control, the infusion can normally be restarted at an infusion rate of 50 mg/kg over 4 hours, followed by the final 16-hour infusion (100 mg/kg over 16 hours)

Bronchial asthma

There is some evidence that patients with a history of atopy and asthma may be at increased risk of developing an anaphylactoid reaction

Patients suffering from bronchial asthma must be closely monitored during therapy. Should bronchospasm occur, acetylcysteine must be stopped immediately and appropriate treatment must be initiated.

Fluid and electrolytes

Caution should be used for administration of antidotal doses in patients with body weight less than 40 kilograms because of the possible risk of fluid overload with subsequent hyponatremia, seizures, and death. It is therefore recommended to strictly follow the indications reported under paragraph "Posology".

Coagulation

Acetylcysteine administration at antidotal dosages may prolong prothrombin time (decrease in prothrombin index, increase in INR). In any way the monitoring of coagulation factors is advisable particularly in case of liver transplantation

Children and adolescents

The same warnings and precautions reported for adults apply to children and adolescents.

Information on excipients

This medicinal product contains 748 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial (32.5 mmol), equivalent to 37.4 % of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

A mild smell of sulphur does not indicate an alteration of the product but pertains to the specific nature of the active ingredient.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Drug-Drug interactions

Concurrent administration of nitroglycerin and acetylcysteine has been shown to cause significant hypotension and enhance temporal artery dilation. If concurrent nitroglycerin and acetylcysteine therapy is necessary, patients should be monitored for hypotension, which can be severe, and warned of the possibility of headaches.

Reports of an inactivation of antibiotics resulting from acetylcysteine so far only relate to in-vitro tests in which the relevant substances were mixed directly. Therefore, dissolution of acetylcysteine formulations concomitantly with other drugs is not recommended.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

Drug-Lab modifications

Acetylcysteine may cause interference with colorimetric assay method for salicylate measurement .

Acetylcysteine may interfere with urine ketone test.

Pregnancy, Lactation and Fertility :

Pregnancy

There are limited clinical data from the use of acetylcysteine in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity.

Prior to use in pregnancy, the potential risks should be balanced against the potential benefits.

Breast feeding

There is no information available on excretion in breast milk.

A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from HIDONAC® therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No data is available on the effect of acetylcysteine on human fertility. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to fertility for humans at the recommended doses.

Effects on ability to drive and use machines:

Acetylcysteine has no known influence on the ability to drive and use machines.

Undesirable effects :

Summary of safety profile

Adverse reactions to acetylcysteine are mainly anaphylactoid, hypersensitivity in nature; urticaria, rash, pruritus, and dyspnoea are the most frequent features.

More serious anaphylactoid / hypersensitivity reactions have been reported where the patient develops angioedema, bronchospasm, tachycardia and hypotension.

Case reports of fatalities with intravenous acetylcysteine as antidote for paracetamol overdose have been reported very rarely.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions were reported during post-marketing experience; their frequency is not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Adverse reactions - Frequency Not known (*)
Immune system disorders	Anaphylactic shock Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Hypersensitivity
Cardiac disorders	Tachycardia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Bronchospasm Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	Vomiting Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Angioedema Urticaria Flushing Rash Pruritus
General disorders and administration site conditions	Face oedema
Investigations	Blood pressure decreased Prothrombin time prolonged

(*) not known (cannot be established from the available data).

Description of selected adverse reactions

In very rare cases, the occurrence of severe skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome and Lyell's syndrome has been reported in temporal connection with the administration of acetylcysteine.

In most cases at least one co-suspect drug more probably involved in triggering the reported mucocutaneous syndrome could be identified.

Because of this, medical advice should be sought straight away if any new changes to the skin or mucous membranes occur, and acetylcysteine should be stopped immediately.

A decrease in platelet aggregation in the presence of N-acetylcysteine has been confirmed by various investigations. The clinical significance has not yet been established.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

Overdose :Symptoms

Overdose of acetylcysteine has been reported to be associated with effects similar to the 'anaphylactoid' reactions noted in section 4.8 (Undesirable Effects), but they may be more severe

Treatment

Overdose treatment is based on immediate discontinuation of the infusion administration and symptomatic treatment and resuscitation. There are no specific antidotal treatments; acetylcysteine is dialyzable.

Paediatric population

The same symptoms and treatment apply to the paediatric population.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES:**Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antidotes, acetylcysteine ATC code V03AB23

The molecular structure of acetylcysteine enables it to easily cross cell membranes. Inside the cell, acetylcysteine is deacetylated, thus yielding L-cysteine, an amino acid indispensable for glutathione (GSH) synthesis. Acetylcysteine exerts in addition an indirect antioxidant effect through its role as GSH precursor. GSH is a highly reactive tripeptide, ubiquitously spread in the various tissues of animal organisms, which is essential for the maintenance of the cell functional capacity as well as morphological integrity. In fact, it is the most important intracellular defence mechanism against oxidizing radicals, both exogenous and endogenous, and several cytotoxic substances, including paracetamol.

Paracetamol, exerts its cytotoxic action through progressive GSH impoverishment 30. Acetylcysteine plays its primary importance role by maintaining of adequate GSH levels, thus contributing to the cellular protection. Therefore, acetylcysteine represents a specific antidote for paracetamol poisoning.

Acetylcysteine reduces the hepatic toxicity of NAPQI (n-acetyl-p-benzo-quinone-imine), the highly reactive intermediate metabolite following ingestion of a high dose of paracetamol, by the following mechanisms.

- Acetylcysteine acts as a precursor for the synthesis of glutathione and, therefore, maintains cellular glutathione at a level sufficient to inactivate NAPQI. This is thought to be the main mechanism by which acetylcysteine acts in the early stages of paracetamol toxicity, with benefit seen principally in patients treated within 8-10 hours of the overdose.
- When acetylcysteine treatment is begun more than 8 to 10 hours after paracetamol overdose, its efficacy in preventing hepatotoxicity (based on serum indicators) declines progressively with further lengthening of the overdose-treatment interval (the time between paracetamol overdose and start of treatment).
- Acetylcysteine has been shown to still be effective when infusion is started at up to 12 hours after paracetamol ingestion, when most of the analgesic will have been metabolised to its reactive metabolite. At this stage, acetylcysteine is thought to act by reducing oxidised thiol groups in key enzymes.

There is now evidence that it can still be beneficial when given up to 24 hours after overdose. At this late stage of paracetamol hepatotoxicity, acetylcysteine's beneficial effects may be due to its ability to improve systematic haemodynamics and oxygen transport, although the mechanism by which this may occur has yet to be determined.

Pharmacokinetic properties

Absorption

After intravenous infusion, using the 20-hour modelling, the plasma levels of acetylcysteine reached 300 -900 mg/L few minutes after the start of the infusion, decreasing to 11 - 90mg/L at the end of the infusion.

Distribution

Acetylcysteine in rats is distributed both in the non-metabolized and the metabolized (active) form, and can mainly be found in the liver, kidneys, lungs and bronchial secretions. The volume of distribution of acetylcysteine ranges from 0.33 to 0.47 L/kg. Protein binding is about 50% four hours after the dose and decreases to 20% at 12 h. There is no information on whether acetylcysteine crosses the blood-brain barrier or whether it is excreted in breast milk. Acetylcysteine crosses the placenta.

Biotransformation

Acetylcysteine undergoes rapid and extensive metabolism in the gut wall and liver following oral administration.

The resulting compound, cysteine, is considered to be an active metabolite. Following this stage of transformation, acetylcysteine and cysteine share the same metabolic route. Renal clearance may account for about 30% of total body clearance. Following oral administration, the terminal half-life of total acetylcysteine is 6.25 h.

Elimination

After a single intravenous dose of acetylcysteine, plasma concentration of total acetylcysteine shows a poly-exponential decline with a terminal half-life ($T_{1/2}$) of 5.6 hours. Renal clearance has been defined at 0,11 litre/h/kg and it may account for about 30% of total body clearance.

Hepatic Insufficiency

In subjects with severe hepatic insufficiency, associated with alcoholic cirrhosis ($n = 7$, Child-Pugh score 7-13) or biliary cirrhosis primary or secondary ($n = 2$, Child-Pugh score 5-7), elimination half-life ($T_{1/2}$) increased by 80% while the elimination decreased by 30%, as compared to the control group.

Renal Insufficiency

There is no pharmacokinetics data available in patients with renal insufficiency.

Preclinical safety data :

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and toxicity to reproduction and development.

High dose treatment in pregnant rats and rabbits revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the foetus due to acetylcysteine.

Treatment of rats for 28 weeks with acetylcysteine at the dose level of 250 mg/kg oral dose proved to be completely devoided of systemic toxicity on male and female Animals and produced no untoward effects on male fertility.

Shelf-Life and Storage conditions:

3 years in the original packaging and properly stored at temperature below 30°C, as solution for phleboclysis.

Mixing HIDONAC with other drugs is not advised. Since NAC can react chemically with rubber, iron, copper, etc., it advisable to use glass or plastic materials.

DO NOT USE THIS PRODUCT PAST IT EXPIRY DATE : THIS DATE IS LOCATED IN THE BOX

KEEP OUT THE REACH OF CHILDREN

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Packing : Box, 1 bottle contains 25 ml

Manufactured by:

Alfasigma S.p.A
Alanno (PE)- Italy
For Zambon S.p.A - Italy

Imported by:

PT. Tunggal Idaman Abdi
Jakarta - Indonesia

Marketed by:

PT. Zambon Indonesia
Jakarta - Indonesia

Reg. No. DKI1797600643A1

HIDONAC[®]

Acetylcysteine

Larutan Infus

Sebelum Anda mulai menggunakan obat ini, bacalah dengan seksama informasi penting leaflet ini .

- Simpan leaflet ini, sehingga dapat dibaca lagi bila diperlukan
- Jika ada pertanyaan lebih lanjut, tanyakan kepada Dokter, atau Apoteker Anda
- Obat ini hanya diresepkan untuk Anda. Jangan berikan obat ini pada yang lain, karena dapat membahayakan mereka, bahkan jika tanda penyakit mereka sama dengan penyakit Anda.
- Jika ada kejadian efek samping, sampaikan pada Dokter, atau Apoteker Anda. Termasuk kemungkinan efek samping yang tidak tercantum dalam leaflet.

Informasi apa yang ada di leaflet ini:

1. Apa itu HIDONAC[®] dan kegunaannya?
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan HIDONAC[®]?
3. Aturan pakai menggunakan HIDONAC[®]
4. Kemungkinan Efek sampingnya
5. Cara menyimpan HIDONAC[®]
6. Isi kemasan dan informasi lainnya

1. Apa itu HIDONAC[®] dan kegunaannya?

HIDONAC[®] mengandung zat aktif Acetylcysteine, yang termasuk dalam kelompok antidotum yaitu obat yang melawan efek negatif dari zat lain.

HIDONAC[®] diindikasikan sebagai **antidotum keracunan parasetamol yang disengaja maupun tidak**

2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan HIDONAC[®]?

Jangan gunakan HIDONAC[®]

- Bila anda hipersensitif terhadap zat aktif atau zat tambahan obat ini

Peringatan dan perhatian

Obat ini hanya diberikan di Rumah sakit, dibawah Pengawasan ketat Tenaga Kesehatan.

Pasien yang menderita hipersensitifitas/ anafilaksis dengan Acetylcysteine harus diobservasi selama pemberian, terutama pada saat pemberian dosis awal /loading dose. Biasanya reaksi terjadi antara 15 menit dan 60 menit setelah pemberian awal infus. Jika reaksi terjadi, pemberian antihistamin dibutuhkan, dan pemberian kortikosteroid mungkin diperlukan. Kebanyakan reaksi anafilaksis dapat dikelola dengan cara penghentian sementara obat.

Pasien yang menderita asma bronkial harus dipantau secara ketat selama terapi. Jika terjadi bronkospasme, Acetylcysteine harus segera dihentikan dan pengobatan yang tepat harus dimulai.

Pasien dengan berat badan kurang dari 40 kilogram harus diperhatikan, karena kemungkinan risiko kelebihan cairan dengan hiponatremia berikutnya, kejang, dan kematian. Oleh karena itu dianjurkan mengikuti indikasi yang ada secara ketat.

Pemberian Acetylcysteine dengan dosis antidotum dapat memperpanjang waktu protrombin (penurunan indeks protrombin, peningkatan INR). Bagaimanapun pemantauan faktor koagulasi dianjurkan khususnya dalam kasus transplantasi hati.

Peringatan ini berlaku untuk orang dewasa, anak-anak dan remaja.

Bau belerang yang ringan tidak menunjukkan perubahan produk tetapi berkaitan dengan sifat spesifik bahan aktif.

HIDONAC® dan penggunaannya dengan obat lain

Beritahu Dokter atau Apoteker Anda jika Anda sedang mengonsumsi, baru saja mengonsumsi atau mungkin sedang mengonsumsi obat lain:

- Nitrogliserin.

Jika pemberian nitrogliserin dan Acetylcysteine dilakukan secara bersama, pasien harus dipantau untuk penurunan tekanan darah (hipotensi), dan diperingatkan kemungkinan sakit kepala.

- Antibiotik

Kehamilan dan Menyusui

Konsultasi ke Dokter atau Apoteker Anda sebelum menggunakan HIDONAC®

Berkendara dan menjalankan mesin

HIDONAC® tidak mempengaruhi kemampuan berkendara dan menjalankan mesin

HIDONAC® mengandung sodium

Obat ini mengandung 748 mg sodium per vial (32,5 mmol). Ini harus diperhitungkan ketika memberikan kepada pasien dengan penurunan fungsi ginjal atau pasien dengan diet rendah sodium.

3. Cara menggunakan HIDONAC®

Dokter / perawat akan memberikan HIDONAC® secara perlahan melalui infus intravena. Anda akan diberikan obat ini di rumah sakit oleh Dokter atau perawat yang akan menyiapkan infus. Bicaralah dengan Dokter atau perawat jika Anda ragu.

Hidonac sebagai terapi antidotum harus dimulai segera mungkin dengan pemberian dosis pertama, dan harus dilanjutkan setidaknya selama 16 jam.

Bila Anda menggunakan dosis berlebihan

Karena Anda akan diberikan obat ini oleh Dokter atau perawat di rumah sakit, kecil kemungkinan Anda akan diberikan dosis yang berlebihan.

Pemberian dosis yang tinggi dari yang disarankan, harus dipantau dengan cermat oleh Dokter atau perawat.

Jika Anda merasa diberikan obat terlalu dini atau diberikan terlalu cepat, beri tahu Dokter atau perawat segera.

4. Kemungkinan efek samping nya.

Seperti semua obat-obatan, obat ini dapat menyebabkan efek samping, meskipun tidak semua orang mendapatkannya.

Efek samping yang mungkin terjadi :

- Syok anafilaksis, reaksi anafilaksis/anafilaktoid
- Reaksi alergi (*hipersensitivitas*),
- Peningkatan denyut jantung (*takikardia*),
- Kram dan kejang otot bronkus (*bronkospasme*),

- Kesulitan bernapas (*dispnoea*),
- Muntah, (Vomiting)
- Mual (Nausea)
- Pembengkakan akibat akumulasi cairan di sekitar mulut dan mata (*angioedema*),
- Iritasi kulit, ruam (*urtikaria*),
- Kemerahan (Flushing)
- Gatal (rash/Pruritus)
- Pembengkakan (*edema*) pada wajah
- Penurunan tekanan darah.
- Penundaan waktu pembekuan darah

Pelaporan efek samping.

Jika Anda mendapatkan efek samping, bicarakan dengan Dokter atau Apoteker Anda. Ini termasuk kemungkinan efek samping yang tidak tercantum dalam leaflet ini. Anda juga dapat melaporkan efek samping secara langsung melalui sistem pelaporan sebagai berikut: Indonesia.LocalPv@ZambonGroup.com

Dengan melaporkan efek samping Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut tentang keamanan obat ini.

5. Cara menyimpan HIDONAC®

Jauhkan dari jangkauan anak

Simpan pada suhu dibawah 30°C

Tidak dianjurkan untuk mencampur HIDONAC® dengan obat lain, karena bisa mengakibatkan reaksi kimia dengan karet, besi, tembaga. Disarankan menggunakan material gelas atau plastik.

6. Isi kemasan dan informasi lainnya

Dus, 1 botol @ 25 ml

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi Oleh:

Alfasigma S.p.A
Alanno (PE)- Italy
For Zambon S.p.A - Italy

Diimpor Oleh:

PT. Tunggal Idaman Abdi
Jakarta - Indonesia

Dipasarkan Oleh:

PT.Zambon Indonesia
Jakarta - Indonesia

Reg. No. DKI1797600643A1

Informasi dibawah ini ditujukan bagi Tenaga Kesehatan

Indikasi:

Keracunan Parasetamol disengaja atau tidak disengaja

Posologi dan Cara Pemberian :

Acetylcysteine diberikan melalui infus intravena menggunakan Glukosa 5% sebagai cairan infus. Larutan Natrium Klorida 0,9% dapat digunakan selain Glukosa 5%.

Rangkaian terapi dengan Acetylcysteine terdiri dari 3 infus intravena berturut-turut, diberikan secara berurutan tanpa jeda antar infus. Pasien harus menerima dosis total 300 mg/kg berat badan selama periode 21 jam.

DEWASA

Pemberian

- Timbang berat badan pasien untuk menentukan rentang berat badan yang benar.
- Gunakan tabel dosis dewasa untuk menentukan volume Acetylcysteine yang perlu ditambahkan ke dalam cairan infus masing-masing dari 3 periode infus .

Infus pertama

Tambahkan volume injeksi Acetylcysteine yang sesuai ke dalam 200 mL cairan infus dan infus selama 1 jam.

Infus kedua

Tambahkan volume injeksi Acetylcysteine yang sesuai ke dalam 500 mL cairan infus dan infus selama 4 jam berikutnya.

Infus ketiga

Tambahkan volume injeksi Acetylcysteine yang sesuai ke dalam 1 liter cairan infus dan infus selama 16 jam berikutnya.

Batas bobot 110 kg harus digunakan saat menghitung dosis untuk pasien obesitas.

Dosis harus dihitung berdasarkan berat aktual pasien.

Tabel Dosis Dewasa

Tabel Dosis Dewasa Acetylcysteine (setiap Botol = 200mg/mL Acetylcysteine)					Harap lingkari berat, dosis, dan volume yang sesuai.	
rejimen	Infus Pertama		Infus Kedua		Infus ketiga	
cairan infus	200 mL glukosa 5% atau natrium klorida 0,9%		500 mL glukosa 5% atau natrium klorida 0,9%		1000 mL glukosa 5% atau natrium klorida 0,9%	
Durasi infus	1 jam		4 jam		16 jam	
Dosis obat	150 mg/kg Acetylcysteine		50 mg/kg Acetylcysteine		100 mg/kg Acetylcysteine	
Berat Badan Pasien ¹	Total Volume infus ²	Laju Infus	Total Volume infus ²	Laju Infus	Total Volume Infus ²	Laju Infus
kg	ml	mL/jam	ml	mL/jam	ml	mL/jam
40-49	34	234	12	128	23	64

50-59	42	242	14	129	28	64
60-69	49	249	17	129	33	65
70-79	57	257	19	130	38	65
80-89	64	264	22	131	43	65
90-99	72	272	24	131	48	66
100-109	79	279	27	132	53	66
>110- Dosis Maks	83	283	28	132	55	66

1 Perhitungan dosis didasarkan pada berat di tengah setiap rentang bobot. Jika berat pasien kurang dari 40kg gunakan tabel dosis pediatrik.

2 Volume dibulatkan ke bilangan bulat terdekat.

ANAK-ANAK

Anak-anak diberikan dosis dan rejimen yang sama seperti orang dewasa. Namun, jumlah cairan intravena yang digunakan harus dimodifikasi untuk memperhitungkan usia dan berat badan, karena kelebihan cairan dapat berbahaya.

Dosis harus diberikan secara berurutan menggunakan pompa infus intravena yang sesuai.

Peracikan dan pemberian infus pediatrik

- Timbang anak untuk menentukan rentang berat yang tepat.
 - Perhatikan tabel untuk mengetahui total volume infus yang diperlukan tiap dosis sesuai dengan berat badan anak dan buat larutan sesuai petunjuk.
- Kursus penuh pengobatan dengan Acetylcysteine terdiri dari 3 infus intravena berturut-turut.

Infus pertama

Siapkan larutan 50 mg/mL dengan mengencerkan setiap 10 mL Botol Acetylcysteine (200 mg/mL) dengan 30 mL glukosa 5% atau natrium klorida 0,9% untuk menghasilkan volume total 40 mL.

- Siapkan volume yang sesuai dengan berat badan anak.
- Dosis diinfuskan lebih dari 1 jam pada laju infus yang tercantum pada tabel.

Infus Kedua

Siapkan larutan 6,25 mg/mL dengan mengencerkan setiap 10 mL botol Acetylcysteine (200 mg/mL) dengan 310 mL glukosa 5% atau natrium klorida 0,9% untuk menghasilkan volume total 320 mL.

- Siapkan volume yang sesuai dengan berat badan anak.
- Dosis diinfuskan selama 4 jam dengan kecepatan infus yang tercantum pada tabel.

Infus Ketiga

Siapkan larutan 6,25 mg/mL dengan mengencerkan setiap 10 mL botol Acetylcysteine (200 mg/mL) dengan 310 mL glukosa 5% atau natrium klorida 0,9% untuk menghasilkan volume total 320 mL.

- Siapkan volume yang sesuai dengan berat badan anak.
- Dosis diinfuskan selama 16 jam dengan kecepatan infus yang tercantum pada tabel.

Contoh: untuk anak dengan berat 12 kg, infus pertama adalah 38 mL infus pada 38 mL/jam selama 1 jam, infus kedua adalah 100 mL infus pada 25 mL/jam selama 4 jam dan infus ketiga adalah 208 mL diinfuskan pada 13 mL/jam selama 16 jam

Tabel Dosis Pediatrik

Resep Acetylcysteine pediatrik (setiap botol = 200mg/mL Acetylcysteine)				Harap lingkari berat, dosis, dan volume yang sesuai		
rejimen	Infus Pertama		Infus Kedua		Infus ketiga	
Infusi	50mg/ml selama 1 jam		6.25mg/ml selama 4 jam		6.25mg/ml selama 16 jam	
Kecepatan infus	3mL/kg/jam		2mLkg/jam		1mLkg/jam	
Berat Badan Pasien ¹	Total Volume infus ²	Laju Infus	Total Volume infus ²	Laju Infus	Total Volume infus ²	Laju Infus
kg	ml	mL/jam	ml	mL/jam	ml	mL/jam
5	15	15	10	40	5	80
6	18	18	12	48	6	96
7	21	21	14	56	7	112
8	24	24	16	64	8	128
9	27	27	18	72	9	144
10-14	38	38	25	100	13	208
15-19	53	53	35	140	18	288
20-24	68	68	45	180	23	368
25-29	83	83	55	220	28	448
30-34	98	98	65	260	33	528
35-39	113	113	75	300	38	608

1. Perhitungan dosis didasarkan pada berat di tengah rentang bobot. Jika berat pasien lebih dari 40kg gunakan tabel dosis dewasa.

2. Angka telah dibulatkan ke bilangan bulat terdekat

3. Dosis yang direkomendasikan untuk pasien dengan berat kurang dari 5 kg belum diteliti.

Kontra indikasi :

Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau salah satu eksipien

Peringatan khusus dan tindakan pencegahan:

Acetylcysteine harus diberikan melalui rute intravena di bawah pengawasan medis yang ketat. Efek yang tidak diinginkan setelah perfusi intravena Acetylcysteine lebih mungkin muncul jika obat diberikan terlalu cepat atau dalam jumlah yang berlebihan. Oleh karena itu dianjurkan untuk secara ketat mengikuti indikasi sesuai yang disebutkan dalam "Posologi".

Reaksi anafilaktoid

Reaksi anafilaktoid/hipersensitivitas dapat terjadi terutama pada dosis awal. Pasien harus diamati dengan hati-hati selama periode ini terkait gejala-gejala anafilaktoid. Dalam kasus yang sangat jarang, reaksi dapat berakibat fatal.

Reaksi anafilaktoid/hipersensitivitas terhadap Acetylcysteine biasanya terjadi antara 15 dan 60 menit setelah dimulainya infus dan, dalam banyak kasus, gejala berkurang dengan menghentikan infus. Obat antihistamin mungkin diperlukan, dan adakalanya kortikosteroid diperlukan.

Sebagian besar reaksi anafilaktoid dapat dikendalikan dengan menghentikan sementara infus Acetylcysteine, memberikan perawatan suportif yang tepat dan memulai kembali dengan kecepatan infus yang lebih rendah. Setelah reaksi anafilaktoid terkendali, infus biasanya dapat dimulai kembali dengan kecepatan infus 50 mg/kg selama 4 jam, diikuti dengan infus 16 jam terakhir (100 mg/kg selama 16 jam)

Asma bronkial

Pasien dengan riwayat atopi dan asma memiliki risiko terjadinya reaksi anafilaktoid.

Pasien yang menderita asma bronkial harus dipantau secara ketat selama terapi. Jika terjadi bronkospasme, Acetylcysteine harus segera dihentikan dan pengobatan yang tepat harus dimulai.

Cairan dan elektrolit

Perlu diperhatikan pemberian dosis antidotum pada pasien dengan berat badan kurang dari 40 kilogram dapat berisiko kelebihan cairan dan hiponatremia, kejang, dan mungkin kematian. Oleh karena itu dianjurkan untuk secara ketat mengikuti indikasi yang disebutkan dalam "Posologi".

Pembekuan darah (Coagulation)

Pemberian Acetylcysteine dengan dosis antidotum dapat memperpanjang waktu protrombin (penurunan indeks protrombin, peningkatan INR). Faktor koagulasi sebaiknya dipantau terutama pada pasien dengan kasus transplantasi hati

Anak-anak dan remaja

Peringatan dan tindakan pencegahan yang sama yang dilaporkan untuk orang dewasa berlaku untuk anak-anak dan remaja.

Informasi tentang eksepian

Produk obat ini mengandung 748 mg sodium (komponen utama garam dapur/masak) di setiap botol (32,5 mmol), setara dengan 37,4% dari rekomendasi WHO untuk asupan harian dewasa maksimum 2 g sodium.

Bau belerang yang ringan tidak menunjukkan perubahan produk tetapi berkaitan dengan sifat spesifik bahan aktif.

Interaksi dengan produk obat lain dan bentuk interaksi lainnya:

Interaksi Obat-Obat

Pemberian nitroglicerine dan Acetylcysteine secara bersamaan dapat menyebabkan hipotensi yang dan meningkatkan dilatasi arteri temporal. Jika terapi nitroglicerine dan Acetylcysteine bersamaan diperlukan, pasien perlu dipantau dan diperingatkan adanya kemungkinan sakit kepala.

Laporan Inaktivasi antibiotik akibat Acetylcysteine sejauh ini hanya berdasarkan tes in-vitro di mana zat yang relevan dicampur secara langsung. Oleh karena itu, pencampuran langsung formulasi Acetylcysteine dengan obat lain tidak dianjurkan.

Populasi pediatrik

Studi interaksi hanya dilakukan pada orang dewasa.

Modifikasi Lab-Obat

Acetylcysteine dapat menyebabkan gangguan pada uji kolorimetri untuk pengukuran salisilat. Acetylcysteine dapat mengganggu tes keton urin.

Kehamilan, Menyusui dan Kesuburan :

Kehamilan

Data klinis terkait penggunaan Acetylcysteine pada wanita hamil terbatas.

Penelitian pada hewan tidak menunjukkan efek berbahaya langsung maupun tidak langsung terkait toksisitas reproduksi.

Sebelum diberikan pada pasien hamil, potensi risiko harus diseimbangkan dengan potensi manfaatnya.

menyusui

Tidak terdapat informasi tentang ekskresi dalam ASI.

Risiko pada anak yang disusui tidak dapat diabaikan.

Keputusan harus dibuat apakah perlu menghentikan menyusui atau menghentikan/tidak menggunakan terapi HIDONAC® dengan mempertimbangkan manfaat menyusui bagi anak dan manfaat terapi bagi pasien.

Kesuburan

Tidak ada data mengenai efek Acetylcysteine pada kesuburan manusia. Penelitian pada hewan tidak menunjukkan efek berbahaya terkait kesuburan bagi manusia pada dosis yang direkomendasikan.

Efek pada kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin:

Acetylcysteine tidak mempengaruhi kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin.

Efek yang tidak diinginkan :

Ringkasan profil keamanan

Reaksi tidak diinginkan terhadap Acetylcysteine terutama anafilaktoid, hipersensitivitas yang umum terjadi; urtikaria, ruam, pruritus, dan dispnea.

Reaksi anafilaktoid / hipersensitivitas yang lebih serius yang dilaporkan pasien mengalami angioedema, bronkospasme, takikardia, dan hipotensi.

kasus kematian akibat Acetylcysteine intravena sebagai antidotum overdosis parasetamol sangat jarang terjadi.

Daftar tabulasi reaksi tidak diinginkan

Reaksi tidak diinginkan berikut dilaporkan selama pasca-pemasaran; frekuensinya tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia).

Kelas Organ Sistem	Reaksi yang tidak diinginkan - Frekuensi Tidak diketahui (*)
Gangguan sistem kekebalan tubuh	Syok anafilaksis Reaksi anafilaksis, Reaksi anafilaktoid, Hipersensitivitas
Gangguan jantung	Takikardia
Gangguan pernapasan, toraks dan mediastinum	Bronkospasme Sesak napas
Gangguan gastrointestinal	muntah Mual
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Angioedema Urtikaria Pembilasan

	Ruam pruritus
Gangguan umum dan kondisi tempat administrasi	Edema wajah
Investigasi	Tekanan darah menurun Waktu protrombin memanjang

(*) tidak diketahui (tidak dapat ditentukan dari data yang tersedia).

Deskripsi beberapa reaksi tidak diinginkan

Dalam kasus yang sangat jarang, terjadinya reaksi kulit yang parah seperti sindrom Stevens-Johnson dan sindrom Lyell telah dilaporkan berhubungan dengan pemberian Acetylcysteine.

Dalam kebanyakan kasus, setidaknya ada satu obat lain yang diduga memicu sindrom mukokutan.

Karena itu, diperlukan penanganan medis jika terjadi perubahan pada kulit atau selaput lendir, dan penggunaan Acetylcysteine harus segera dihentikan.

Penurunan agregasi platelet oleh Acetylcysteine telah dikonfirmasi. Signifikansi klinis belum ditetapkan.

Pelaporan dugaan reaksi tidak diinginkan

Penting untuk melaporkan dugaan reaksi tidak diinginkan setelah produk obat diedarkan. Hal ini memungkinkan pemantauan berkelanjutan dari keseimbangan manfaat/risiko produk obat. Tenaga kesehatan profesional diminta untuk melaporkan setiap dugaan reaksi tidak diinginkan ke sistem pelaporan nasional.

Overdosis:

Gejala

Gejala overdosis Acetylcysteine mirip dengan reaksi 'anafilaktoid' yang disebutkan di bagian 4.8 (Efek yang Tidak Diinginkan), tetapi mungkin dapat lebih parah.

Perawatan

Hentikan pemberian infus Acetylcysteine dan berikan pengobatan simptomatik serta resusitasi. Tidak ada antidotum khusus untuk kasus overdosis Acetylcysteine; Acetylcysteine dapat didialisis.

Populasi pediatrik

Gejala dan pengobatan yang sama berlaku untuk populasi anak.

SIFAT FARMAKOLOGIS :

Farmakodinamik

Kelompok farmakoterapi: antidotum, kode ATC Acetylcysteine V03AB23

Struktur molekul Acetylcysteine memungkinkannya melintasi membran sel. Di dalam sel, Acetylcysteine dideasetilasi, menghasilkan L-sistein, asam amino yang sangat diperlukan untuk sintesis glutathione (GSH). Acetylcysteine memberikan efek antioksidan tidak langsung sebagai

prekursor GSH. GSH adalah tripeptida yang sangat reaktif, tersebar di berbagai jaringan organisme hewan, yang diperlukan untuk memelihara kapasitas fungsional sel serta morfologi. Merupakan mekanisme pertahanan intraseluler yang paling penting terhadap radikal pengoksidasi, baik eksogen maupun endogen, dan beberapa zat sitotoksik, termasuk parasetamol.

Aksi sitotoksik Parasetamol melalui pengurangan GSH yang progresif. Acetylcysteine berperan mempertahankan kadar GSH sebagai perlindungan seluler. Sehingga Acetylcysteine merupakan antidotum khusus untuk keracunan parasetamol.

Acetylcysteine mengurangi toksisitas hati oleh NAPQI (n-acetyl-p-benzo-quinone-imine), metabolit intermediat yang sangat reaktif akibat konsumsi parasetamol dosis tinggi, dengan mekanisme berikut.

- Acetylcysteine bertindak sebagai prekursor untuk sintesis glutathione dan, oleh karena itu, mempertahankan glutathione seluler pada tingkat yang cukup untuk menonaktifkan NAPQI. Ini dianggap sebagai mekanisme utama dimana Acetylcysteine bekerja pada tahap awal toksisitas parasetamol, dengan manfaat yang terlihat terutama pada pasien yang diobati dalam waktu 8-10 jam setelah overdosis.
- Ketika pemberian Acetylcysteine dimulai lebih dari 8-10 jam setelah overdosis parasetamol, kemanjurannya dalam mencegah hepatotoksitas (berdasarkan indikator serum) menurun secara progresif berhubungan dengan interval pengobatan-overdosis (waktu antara overdosis parasetamol dan mulai pengobatan).
- Acetylcysteine masih efektif sampai 12 jam pengobatan dimulai setelah konsumsi parasetamol, ketika sebagian besar analgesik akan dimetabolisme menjadi metabolit reaktifnya. Pada tahap ini, Acetylcysteine diperkirakan bekerja dengan mereduksi gugus tiol teroksidasi dalam enzim terkait.

Penelitian terkini membuktikan pemberian Acetylcysteine masih bermanfaat hingga 24 jam setelah overdosis. Pada tahap akhir hepatotoksitas parasetamol, efek menguntungkan Acetylcysteine diperkirakan melalui peningkatan hemodinamik sistematis dan transportasi oksigen, meskipun mekanisme terjadinya hal ini belum diketahui lebih lanjut.

Farmakokinetik

Absorpsi

Berdasarkan pemodelan 20 jam, kadar plasma Acetylcysteine mencapai 300 -900 mg/L beberapa menit setelah dimulainya infus, menurun menjadi 11 - 90mg/L pada akhir infus.

Distribusi

Acetylcysteine pada tikus didistribusikan dalam bentuk yang tidak dimetabolisme dan yang dimetabolisme (aktif), terutama dapat ditemukan di hati, ginjal, paru-paru dan sekresi bronkial. Volume distribusi Acetylcysteine berkisar antara 0,33 hingga 0,47 L/kg. Pengikatan protein sekitar 50% empat jam setelah dosis dan menurun menjadi 20% setelah 12 jam. Tidak ada informasi apakah Acetylcysteine melintasi sawar darah-otak atau apakah Acetylcysteine diekskresikan dalam ASI. Acetylcysteine dapat melintasi plasenta.

Biotransformasi

Acetylcysteine mengalami metabolisme yang cepat dan ekstensif di dinding usus dan hati setelah pemberian oral.

Senyawa yang dihasilkan, sistein, dianggap sebagai metabolit aktif Setelah tahap transformasi Acetylcysteine dan sistein berbagi rute metabolisme yang sama. Laju ekskresi renal dapat

mencapai sekitar 30% dari total laju ekskresi tubuh. Setelah pemberian oral, waktu paruh terminal total Acetylcysteine adalah 6,25 jam.

Eliminasi

Setelah dosis tunggal Acetylcysteine intravena, konsentrasi plasma total Acetylcysteine menunjukkan penurunan poli-eksponensial dengan waktu paruh terminal ($T_{1/2}$) 5,6 jam. Klirens ginjal telah ditetapkan pada 0,11 liter/jam/kg dan dapat mencapai sekitar 30% dari total klirens tubuh.

Insufisiensi hepar

Pada subjek penelitian dengan insufisiensi hepar berat terkait sirosis alkoholik ($n = 7$, Child-Pugh skor 7-13) atau sirosis bilier primer atau sekunder ($n = 2$, Child-Pugh skor 5-7), waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$) meningkat sebesar 80% sedangkan eliminasi menurun 30%, dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Insufisiensi Ginjal

Tidak ada data farmakokinetik yang tersedia pada pasien dengan insufisiensi ginjal.

Data keamanan praklinis :

Data non-klinis mengungkapkan tidak ada bahaya spesifik pada manusia berdasarkan studi konvensional farmakologi keselamatan, toksisitas dosis berulang, genotoksitas dan toksisitas terhadap reproduksi dan perkembangan.

Pemberian dosis tinggi pada tikus dan kelinci hamil menunjukkan tidak ada bukti gangguan kesuburan wanita atau bahaya pada janin akibat Acetylcysteine.

Pemberian Acetylcysteine pada dosis 250 mg / kg dosis oral pada tikus selama 28 minggu membuktikan tidak adanya toksisitas sistemik pada hewan jantan dan betina dan tidak menghasilkan efek yang tidak diinginkan pada kesuburan jantan.

Shelf-life dan kondisi penyimpanan:

3 tahun dalam kemasan aslinya dan disimpan dengan baik pada suhu di bawah 30°C, sebagai larutan untuk phlebotomy.

Mencampur HIDONAC ® dengan obat lain tidak disarankan. Disarankan untuk menggunakan bahan kaca atau plastik. karena NAC dapat bereaksi secara kimia dengan karet, besi, tembaga, dll,