

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paracetamol Norfri 500 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Paracetamol 500 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite til off-white, filmdrasjerte, kapselformede tabletter med delestrek på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lette til moderate kortvarige smerter som menstruasjonssmerter, tannpine, hodepine, muskel- og leddsmerter, f.eks. ved feber og forkjølelse. Ubehag ved feber. Under legekontroll forebyggende mot komplikasjoner ved høy feber, langvarige hodesmerter og muskel- og leddplager.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn over 50 kg (over 12 år)

1-2 tabletter inntil 4 ganger i døgnet. Maksimal døgndose er 4000 mg. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Voksne og barn 40-50 kg (over 12 år)

1-2 tabletter inntil 4 ganger i døgnet, men ikke mer enn 3000 mg per døgn. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Ikke overskrid angitt dose.

Den laveste dose som er nødvendig for å oppnå effekt bør benyttes og med kortest mulig behandlingstid.

Pediatrisk populasjon

Til barn bør dosen beregnes individuelt ut ifra barnets vekt.

Barn under 40 kg (under 12 år) anbefales generelt en enkeltdose på ca. 15 mg/kg hver 4.-6. time inntil 4 ganger i døgnet, maksimal døgndose er 75 mg/kg.

Som en forenkling er veiledende doser delt inn i vektklasser med en omtrentlig aldersangivelse:

Vekt (kg)	Alder	Dosering
15-25 kg	3-7 år	½ tablett inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

26-39 kg	7-12 år	1 tablett inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.
----------	---------	--

Maksimal varighet av sammenhengende bruk uten medisinsk råd hos voksne (over 18 år) er 3 dager ved feber og 5 dager ved smerter.

Maksimal varighet av sammenhengende bruk uten medisinske råd hos barn er 3 dager.

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Akutt hepatitt. Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Skal ikke brukes sammen med andre produkter som inneholder paracetamol. Samtidig bruk av andre produkter som inneholder paracetamol kan føre til en overdose. Paracetamoloverdose kan resultere i leversvikt som kan føre til levertransplantasjon eller død.

Regelmessig bruk av analgetika, spesielt i kombinasjon med andre analgetiske legemidler kan føre til vedvarende nyreskader med risiko for nyresvikt (analgetisk nefropati).

Inntak av høyere doser enn anbefalt innebærer risiko for meget alvorlig leverskade. Behandling med antidot bør startes så raskt som mulig (se pkt. 4.9 Overdosering).

Leversykdom øker risikoen for paracetamolrelatert leverskade. Pasienter som har blitt diagnostisert med nedsatt lever- eller nyrefunksjon må oppsøke lege før de tar denne medisinen. Tilfeller av nedsatt leverfunksjon/svikt er rapportert hos pasienter med utarmede glutatinnivåer, for eksempel de som er alvorlig underernærte, anorektiske, har lav kroppsmasseindeks eller er kronisk tunge brukere av alkohol. Ved redusert tilgang på karbohydrat og høyverdig protein er sikkerhetsmarginen for toksiske leverreaksjoner lavere enn ved normal ernæringsstilstand. Vedvarende bruk eller maksimale doser, spesielt hos pasienter med svekket ernæringsstilstand pga. alkoholmisbruk, anoreksi eller feilernæring, medfører økt risiko for leverpåvirkning. Behandling av febertilstander hos barn bør av samme årsak være kortvarig.

Risiko for nyreskader ved langvarig bruk er ikke utelukket.

Hos pasienter som har tilstander med lavt glutatinnivå, slik som ved f.eks. sepsis, kan bruken av paracetamol øke risikoen for metabolsk acidose.

Ved langtidsbruk (> 3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Forsiktighet anbefales dersom paracetamol administreres samtidig med flukloksacillin, på grunn av en økt risiko for metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA), spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sepsis, underernæring og andre kilder til glutatitmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), samt de som bruker maksimalt antall daglige doser med paracetamol. Nøye overvåking, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Paracetamol interagerer med antiepileptika, kloramfenikol og probenecid. Dosejustering kan være nødvendig. Den antikoagulerende effekten av warfarin og andre coumariner kan forsterkes av langvarig daglig bruk av paracetamol med økt risiko for blødninger, sporadiske doser har ingen signifikant effekt.

Metoklopramid kan øke absorpsjonshastigheten av paracetamol.
Kolestyramin reduserer gastrointestinal absorpsjon av paracetamol.

Forsiktighet skal utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloxacillin, da samtidig inntak har blitt forbundet med metabolisk acidose med høyt aniongap, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer hverken misdannelser, eller toksisitet hos foster eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevral utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater. Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektive dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Amning: Beregnet dose barnet får i seg er maksimalt 4,2 % av morens vekt- justerte enkeltdose av paracetamol. Det er lite sannsynlig at barn som ammes påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene angis etter følgende frekvenskonvensjon: 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 ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni Hemolytisk anemi Leukopeni
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme hos pasienter som er overfølsomme for acetylsalicylsyre eller andre NSAIDs
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske reaksjoner	Anafylaksi, overfølsomhetsreaksjoner i huden som kløe, angioødem, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.
Sykdommer i lever og galleveier		Nedsatt leverfunksjon

Leverpåvirkning ved bruk av paracetamol har oppstått ved alkoholmisbruk.

Ved langtidsbehandling kan muligheten for nyreskade ikke utelukkes.

Det har blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner.

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: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Doser over 7,5-10 g (>150 mg/kg hos voksne og >200 mg/kg hos barn ≤6 år) innebærer risiko for leverskade, eventuelt også leversvikt og død. Antidotbehandling med N-acetylcystein er effektivt og bør startes øyeblikkelig ved sannsynlig inntak av toksisk dose. Sykehusinnleggelse og behandlingsstart ved overdosering er nødvendig selv om det ikke er symptomer på forgiftning. Hvis indisert bør det foretas ventrikkeltømming og gis kull i løpet av de første fire timer. Administrasjon av antidoten N-acetylcystein startes hurtigst mulig. Etter 10 timer og opp til 48 timer gir N-acetylcystein bare en viss grad av beskyttelse, her skal det gis forlenget behandling. Leververdier og nyrefunksjon skal følges og symptomatisk behandling bør implementeres.

Symptomer på paracetamolforgiftning innenfor de første 24 timer etter inntak er blekhet, kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter, men pasienten kan også være uten symptomer. Tegn på leverskade viser seg 12 til 48 timer etter inntak: Smerter i øvre mageregion, økning i ALAT/ASAT, INR og bilirubin (lett forhøyet INR forekommer uten tegn til levernekrose). Innen 3-4 døgn utvikling av maksimal levertoksitet: Leverkoma, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt, abnorm glukosemetabolisme og metabolisk acidose kan forekomme. I alvorlige tilfeller kan leverinsuffisiensen føre til encefalopati, koma og død.

Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose kan utvikles selv uten alvorlig leverskade. Det er dessuten sett kardielle arytmier og pankreatitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetikum og antipyretikum. ATC-kode: N02B E01.

Farmakodynamiske egenskaper: Paracetamol er et anilid-derivat med perifer og sentral analgetisk effekt samt antipyretisk effekt. Paracetamol gir imidlertid ikke opphav til gastrointestinal irritasjon og tolereres også godt av pasienter med ulcus. Paracetamol påvirker ikke trombocyttaggregasjon eller blødningsstid.

Den antipyretiske effekten oppnås gjennom påvirkning av varmeregerende sentra i hypothalamus ved at varmeavgivningen økes.

Paracetamol forbruker glutatation som beskytter mot skadelig effekt av paracetamols reaktive metabolitt. Lavt glutatationinnhold i utsatte vev disponerer for organskade.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Raskt og nær fullstendig etter oralt inntak. Maks plasmakonsentrasjon nås etter ½-1 time.

Proteinbinding: Ved terapeutisk nivå 0-25%. *Fordeling:* Jevn. Distribusjonsvolum ca 1 liter/kg.

Halveringstid: 2-3 timer. *Terapeutisk serumkonsentrasjon:* 0,033-0,133 mmol/liter (5-20 µg/ml).

Metabolisme: Over 80% konjugeres til glukuronat og sulfat. Små mengder deacetyleres eller hydroksyleres med cytokrom P-450. Ca. 3% forblir uomdannet. *Utskillelse:* Paracetamol og metabolitter utskilles renalt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Både uomdannet paracetamol og aktive metabolitter kan bindes til DNA og forårsake DNA-skader. Studier fra cellerlinjer i kultur, forsøksdyr og isolerte humane lymfocytter har vist at paracetamol i høye doser kan øke forekomsten av kromosomskader. Studier på lymfocytter fra friske, frivillige forsøkspersoner etter intak av terapeutiske doser har gitt motstridende resultater. Det foreligger verken epidemiologiske eller eksperimentelle data som gir grunnlag for å konkludere at paracetamol er genotoksisk eller karsinogent hos mennesket i terapeutiske doser. Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pregelatinisert stivelse
Magnesiumstearat
Hypromellose
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/aluminium).
Boks (HDPE).

Blister: 1, 10, 20, 30, 50, 100, 105 tabletter.
Bokser: 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 tabletter
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11571

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.01.2019

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2023