

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paracetamol Norfri 500 mg brusetabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Paracetamol 500 mg

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Natrium, cirka 503 mg/tablett. Sorbitol E420, 131 mg/tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Brusetablett

Hvit til off-white, flat tablett.

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: 1-2 brusetabletter á 500 mg 3 ganger i døgnet

Maksimal daglig dose: 3000 mg. Ikke overskrid angitt dose. Den laveste dose som er nødvendig for å oppnå effekt bør benyttes.

Pediatrisk populasjon

Til barn anbefales generelt en enkeltdose på ca. 15 mg/kg, vanlig anbefalt døgndose er 45 mg/kg, maksimal døgndose er 60-75 mg/kg.

Barn:

25-40 kg (7-12 år) 1 brusetablett á 500 mg 3 ganger i døgnet

Over 40 kg (> 12 år) Voksen dose

Minimum doseringsintervall: 4-5 timer.

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon. Brusetablettene skal løses i et glass vann. Tablettene kan ikke deles, og er derfor ikke egnet for barn under 7 år.

Maksimal varighet av fortsatt bruk uten medisinsk råd er 3 dager med feber og 5 dager med smerter hvis plagene blir verre eller ikke blir bedre.

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 glutationnivåer, 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 ernæringstilstand. Vedvarende bruk eller maksimale doser, spesielt hos pasienter med svekket ernæringstilstand 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 glutationnivå 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 høyt aniongap (HAGMA), spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sepsis, underernæring og andre kilder til glutationmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), samt de som bruker maksimalt antall daglige doser med paracetamol. Nøye overvåking, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

Brusetabletter inneholder ca. 503 mg natrium. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil dette kunne virke skadelig, særlig ved langvarig bruk.

Brusetabletter inneholder 131 mg sorbitol. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse) bør ikke ta/gis dette legemidlet.

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 flukloksacillin, da samtidig inntak har blitt forbundet med metabolsk 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 levertoksisitet: 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 blødningstid.

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

Paracetamol forbruker glutathion som beskytter mot skadelig effekt av paracetamols reaktive metabolitt. Lavt glutathioninnhold 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 cellelinjer 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 inntak 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

Sitronsyre (vannfri)
Natriumhydrogenkarbonat
Sorbitol (E420)
Natriumkarbonat (vannfri)
Povidon (E1201)
Simetikon
Sakkarinnatrium
Sitronaroma (maltodekstrin (mais), alfa-tokoferol (E307))
Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold tabletrøret tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylenrør

Pakningsstørrelser:

10 (1 x 10) brusetabletter i en eske
16 (2 x 8) brusetabletter i en eske
20 (1 x 20) brusetabletter i en eske
24 (1 x 24) brusetabletter i en eske
24 (3 x 8) brusetabletter i en eske
30 (3 x 10) brusetabletter i en eske
60 (3 x 20) brusetabletter i en eske
100 (5 x 20) brusetabletter i en eske

10 (1 x 10) brusetabletter i et rør
20 (1 x 20) brusetabletter i et rør

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)

17-11570

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.01.2019

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2023