1. LEGEMIDLETS NAVN

Paracet 500 mg brusetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver brusetablett inneholder 500 mg paracetamol.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver brusetablett inneholder 478 mg natrium og 0,5 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Brusetabletter.
Store, runde og hvite tabletter uten pregning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Paracet er indisert til korttidsbehandling av feber for eksempel ved forkjølelse og influensa, milde til moderate smerter, som for eksempel hodepine, tannpine, menstruasjonssmerter, muskelsmerter og leddsmerter.
Under legekontroll forebyggende mot komplikasjoner ved høy feber, langvarige hodesmerter og muskel- og leddplager.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn 40-50 kg (over 12 år):
1-2 brusetabletter inntil 4 ganger i døgnet, men ikke mer enn 3000 mg i løpet av et døgn. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Voksne og barn over 50 kg (over 12 år):
1-2 brusetabletter inntil 4 ganger i døgnet. Maksimal døgndose er 4000 mg. Det bør gå minst 4–6 timer mellom hver dose.

Hos voksne med alvorlig leversykdom, levercirrhose, kronisk underernæring eller samtidig kronisk alkoholmisbruk bør ikke 2 g paracetamol per døgn overskrides (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrisk populasjon
Til barn bør dosen beregnes individuelt ut ifra barnets vekt. Generelt anbefales en enkeltdose på cirka 15 mg/kg kroppsvekt inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4–6 timer mellom hver dose. Maksimal døgndose er 75 mg/kg kroppsvekt.

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

Barn 26-39 kg (7-12 år): 1 brusetablett inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Man bør benytte den laveste effektive dose som er nødvendig for å oppnå effekt og med kortest mulig behandlingstid.

Administrasjonsmåte

Brusetablettene skal løses i et 1/2 glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor paracetamol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig leverinsuffisiens.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved redusert tilgang på karbohydrat og høyverdig protein er sikkerhetsmarginen for toksiske leverreaksjoner mindre 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 helst være kortvarig.

Risiko for nyreskader ved langvarig bruk er ikke utelukket. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig lever- og nyreskade

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 glutationmangel (f.eks. kronisk alkoholisme) samt de som bruker maksimalt antall daglige doser med paracetamol. Nøye overvåkning, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

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

Paracet brusetabletter inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder 20.8 mmol natrium per tablett ekvivalent til 478 mg natrium, noe som tilsvarer 24 % av WHOs anbefalte maksimale inntak av natrium. Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer omtrent 190 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Paracet brusetabletter har et høyt innhold av natrium. Dette bør tas særlig hensyn til pasienter som går på en saltfattig diett. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil dette kunne virke skadelig, særlig ved langvarig bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende legemidler kan kreve dosejustering i kombinasjon med Paracet (se under for mer informasjon):

- Warfarin og andre kumarinderivater
- visse antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin)
- rifampicin,
- isoniazid
- johannesurt (Hypericum perforatum)
- probenecid
- lixisenatid (antidiabetikum)

Farmakodynamisk interaksjon
Regelmessig bruk og vedvarende dosering, over 1,5 – 2 g paracetamol daglig, kan gi økning av INR hos pasienter som bruker *warfarin og andre kumarinderivater*. Dosejustering kan være nødvendig ved samtidig bruk av paracetamol og disse antikoagulasjonsmidlene.

Farmakokinetiske interaksjoner
Enzyminduserende legemidler, slik som *karbamazepin, fenytoin, fenobarbital* og *Johannesurt* (*Hypericum perforatum*) kan øke levertoksisiteten av paracetamol. Hydantoinderivater, barbiturater og dets derivater og karbamazepin kan indusere metabolismen til paracetamol. Dette fører til nedsatt konsentrasjon av paracetamol (40 %), og økt biotransformasjon til en levertoksisk reaktiv metabolitt.

Dosejustering av paracetamol er ikke nødvendig da dette kan medføre økt risiko for levertoksiske effekter.

Isoniazid, rifampicin og andre tuberkulosemidler og kombinasjoner av disse, kan påvirke farmakokinetikken til paracetamol med mulig potensering av levertoksisitet. Paracetamoldosen bør ikke overskride 3 gram per døgn.

Probenecid gir en nesten halvering i clearance av paracetamol ved å hemme konjugeringen med glukuronsyre. Dette betyr sannsynligvis at dosen av paracetamol kan halveres når det gis samtidig med probenecid.

Når paracetamol tas 1-4 timer etter administrasjon av *lixisenatid*, medfører det en forsinket absorpsjon av paracetamol. Pasienter bør derfor gjøres oppmerksom på at det tar lengre tid enn vanlig (inntil 2 timer) før paracetamol virker når det inntas de første timene etter administrasjon av lixisenatid.

Resiner som kolestyramin, kolestipol og *kolesevelam*, reduserer den gastrointestinale absorpsjonen av paracetamol. Generelt sett bør paracetamol inntas minst en time før eller minst fire timer etter inntak av resinet. Ved akutt behov for paracetamol kan midlet inntas selv om resinet ble tatt for mindre enn fire timer siden, men man må da være oppmerksom på at effekten av paracetamol kan bli redusert.

Etanol (langtidsbruk) induserer CYP1A2, noe som fører til økt produksjon av den levertoksiske paracetamolmetabolitten NAPQI. Det er derfor økt risiko for levertoksisitet ved stort etanolforbruk. Små til moderate engangsinntak av etanol øker imidlertid ikke nivået av den levertoksiske paracetamolmetabolitten NAPQI i faretruende grad.

Forsiktighet skal utvises når paracetamol brukes samtidig med *flukloksacillin*, 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 nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater.
Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektiv dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Amming
Paracetamol går over i morsmelk, og melk:plasma forholdet er 1. Det er estimert at et ammende barn får i seg < 2 % av morens dose. Det er lite sannsynlig at barn som ammes påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paracet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvenskonvensjon er brukt for klassifisering av bivirkninger:
Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Svært sjeldne (< 1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Trombocytopeni, leukopeni og hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjelden:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Svært sjeldne:	Anafylaksi, overfølsomhetsreaksjoner i huden som kløe, angioødem, Stevens Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne:	Bronkospasme hos pasienter som er overfølsomme for acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjelden:	Påvirkning av leverfunksjon
Hud -og underhudssykdommer	
Sjeldne:	Allergiske hudreaksjoner, eksantem

Det har blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner.
Leverpåvirkning ved bruk av paracetamol har oppstått ved alkoholmisbruk.

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

Symptomer
Akutt massiv overdosering av paracetamol kan gi leverskade. Symptomer på overdosering første døgn er få. Anoreksi, kvalme og oppkast kan forekomme. Innen 1,5 døgn starter vanligvis tegn på leverskade som smerter i øvre mageregion, økning i ALAT/ASAT, INR og bilirubin. Innen 3-4 døgn skjer utvikling av maksimal levertoksisitet: Leverkoma, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt kan forekomme.

Toksisitet
Den viktigste risikofaktoren er overdosering over tid (for eksempel flere påfølgende dager). Gjentatte overdoseringer nedsetter motstandsdyktigheten ved at nivået av glutation (i aktiv, redusert form) kan være lavere enn normalt. Avklar derfor alltid først om dette er ett enkeltinntak eller gjentatte inntak. Terapeutisk bruk av paracetamol i dagene før en eventuell overdose er også relevant, og det skal normalt inkluderes når toksisk dose regnes ut. Alle eksponeringer over toksisk dose skal til sykehus.

Toksisk dose voksne og barn > 3 mnd: 100 – 170 mg/kg per døgn, avhengig av alder og tidsrommet inntaket strekker seg over.
Barn < 3 mnd: ved enhver mistanke om overdose bør Giftinformasjonen alltid kontaktes. Premature og spedbarn under 3 måneder antas å ha økt risiko for toksisitet.

Behandling
Vurder ventrikkeltømming og behandling med kull. N-acetylcystein gis så snart som mulig etter sannsynlig inntak av toksisk dose, men behandlingen kan startes når som helst i forgiftningsforløpet, også etter at pasienten har utviklet leverkoma. Levertransplantasjon kan være aktuelt. Kontakt Giftinformasjonen ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamiske effekter
Paracetamol har sentral og perifer analgetisk effekt. Paracetamol har antipyretisk effekt over varmereguleringssenteret i hypothalamus. Paracetamol påvirker ikke hemostasen og irriterer ikke gastrointestinalslimhinnen.
Paracetamol forbruker glutation som beskytter mot skadelig effekt av paracetamols reaktive metabolitt. Lavt glutationinnhold i utsatte vev disponerer for organskade.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Paracetamol absorberes raskt og nær fullstendig etter oralt inntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ½ -1 time etter oralt inntak. Absorpsjonshastigheten er tilnærmet lik for Paracet mikstur, Paracet tabletter og Paracet brusetabletter.

Distribusjon
Paracetamol distribueres raskt og fordeles til de fleste vev. Distribusjonsvolumet er ca.1 liter/kg. Proteinbinding regnes som ubetydelig.

Biotransformasjon
Paracetamol metaboliseres hovedsakelig til glukuronider og sulfatkonjugater i lever. En mindre fraksjon konverteres av en cytokrom P450-avhengig oksydase til en svært reaktiv metabolitt. Denne metabolitten inaktiveres raskt ved konjugering med redusert glutation og utskilles i urinen som acetylcystein og merkaptursyre konjugater.

Eliminasjon
Halveringstid for paracetamol er 2-3 timer. Halveringstiden kan forlenges ved toksiske doser eller hos pasienter med leverskade.
Paracetamol elimineres via nyrene hovedsakelig som glukuronider med små mengder sulfater og merkaptat og uforandret legemiddel. Ca. 85 % av en paracetamoldose kan gjenfinnes i urinen som fritt og konjugert paracetamol innen 24 timer etter inntak.

Pasientfaktorer
En serumkonsentrasjon på 5-20 µg paracetamol/ml vil gi smertestillende og febernedsettende effekt. En normaldose paracetamol vil ha effekt i 4-6 timer. Doser over 1 g vil gi ubetydelig økning i den terapeutiske effekten av paracetamol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelige.
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 kan øke forekomsten av kromosomskader. Studier på lymfocytter fra friske frivillige forsøkspersoner etter inntak av terapeutiske doser har gitt motstridende resultater. Studienes design er av en slik art at man foreløpig ikke kan trekke sikre konklusjoner. Epidemiologiske studier har undersøkt sammenhengen mellom paracetamolbruk og utvikling av kreft. Det er i dag ingen sikre holdepunkter for at paracetamol er karsinogent hos menneske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumhydrogenkarbonat
Natriumkarbonat (vannfri)
Povidon
Sakkarinnatrium
Natriumklorid

Natrium laurylsulfat
Sitronsyre (vannfri)
Natriumsitrat
Magnesiumstearat

Smakstilsetning (appelsin- og sitronaroma)
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Maltodekstrin
Glukonolakton (E575)
Triglyserider (middels kjedelengde)
Silika (kolloidal, vannfri)
Honningpulver
Sitrusoljer

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Paracet brusetabletter er pakket i polypropylen rør.

Pakningsstørrelser:
500 mg brusetabletter: 20 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overenstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

Karo Pharma AS
Østensjøveien 27
Postboks 6733, Etterstad
0609 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Paracet brusetabletter: 0000-07405

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.04.1989
Dato for siste fornyelse: 05.04.2004

10. OPPDATERINGSDATO

15.02.2023