

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 ledd smerter, 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 (fra 12 år)

1-2 brusetabletter à 500 mg 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 (fra 12 år)

1-2 brusetabletter à 500 mg inntil 4 ganger i døgnet, men ikke mer enn 3000 mg per døgnet. Det bør gå minst 4–6 timer mellom hver dose.

Ikke overskrid angitt dosering.

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

Nedsatt leverfunksjon

Paracetamol skal brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon og lavere doser kan være nødvendig. Ved alvorlig leverinsuffisiens skal paracetamol ikke brukes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Paracetamol og metabolitter utskilles renalt. Ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/minutt) skal dosereduksjon vurderes, og minimumsintervallet mellom hver dose bør være 6 timer.

Kronisk alkoholisme

Kronisk alkoholforbruk kan senke terskelen for paracetamoltoksisitet. Døgndosen skal ikke overskride 2 g uten en nøye vurdering av risikofaktorer (se pkt. 4.4 og 4.5).

Underernæring eller dehydrering

Ved underernæring eller dehydrering skal ikke døgndosen overskride 2 g uten en nøye vurdering av risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Til barn bør dosen beregnes individuelt ut fra 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 angis veiledende dose ut fra vektklasse med en omtrentlig aldersangivelse:

26-39 kg (7-12 år): 1 brusetablett á 500 mg inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bør 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. Paracetamol skal brukes med forsiktighet ved mild til moderat leverinsuffisiens eller nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Tilfeller av nedsatt leverdysfunksjon/leversvikt 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 ernæringstilstand. Vedvarende bruk eller maksimale doser paracetamol, 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.

Vurder dosereduksjon ved leversvikt, alvorlig nyresvikt, kronisk alkoholisme, underernæring (lavt glutatinnivå) og dehydrering, se pkt. 4.2. Paracetamoldosen skal revurderes jevnlig og justeres hvis nye risikofaktorer for levertoksisitet tilkommer. Ta også hensn til samtidig bruk av andre legemidler, se pkt. 4.5.

Risiko for nyreskader ved langvarig bruk er ikke utelukket.

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.

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA) forårsaket av pyroglutamat-acidose er rapportert hos pasienter med alvorlig sykdom slik som sterkt nedsatt nyrefunksjon og sepsis, eller hos pasienter med underernæring eller andre årsaker til glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme) som ble behandlet med paracetamol i terapeutisk dose for en lengre periode eller i kombinasjonen paracetamol og flukloksacillin. Dersom HAGMA forårsaket av pyroglutamat-acidose mistenkes, er umiddelbar seponering av paracetamol og nøye overvåking anbefalt. Måling av 5-oksoprolin i urin kan være nyttig for å identifisere pyroglutamat-acidose som underliggende årsak til HAGMA hos pasienter med multiple risikofaktorer.

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 forårsaket av pyroglutamat-acidose, 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 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 ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

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.	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Metabolsk acidose med høyt aniongap
Sykdommer i lever og galleveier		Nedsatt leverfunksjon	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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.

Metabolsk acidose med høyt aniongap

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose er observert hos pasienter med risikofaktorer og som bruker paracetamol (se pkt. 4.4). Pyroglutamat-acidose kan forekomme som en konsekvens av lave glutatation-nivåer hos disse pasientene.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.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 døgner utvikling av maksimal levertoksisitet: Leverkoma, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt, abnorm glukosemetabolisme og metabolsk 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 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

11.06.2025