

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paracetamol Norfri 24 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur: Paracetamol 24 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 1 ml inneholder 1 mg natriummetabisulfitt (E223), 140 mg sorbitol (E420), 7 mg propylenglykol (E 1520) og ca. 1,7 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til svakt farget løsning.

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

Pediatrisk populasjon

Til barn bør dosen beregnes individuelt ut fra barnets vekt.

Barn under 1 måned:

Gi cirka 15 mg/kg kroppsvekt inntil 3 ganger i døgnet. Det bør gå 8 timer mellom hver dose.

Maksimal døgndose er 60 mg/kg kroppsvekt.

Som en forenkling er veiledende doser delt inn i vektklasser:

<u>Vekt (alder)</u>	<u>Mikstur</u>	
3-4 kg (under 1 måned)	2,0 ml	inntil 3 ganger i døgnet
4-5 kg (under 1 måned)	2,5 ml	inntil 3 ganger i døgnet
5-6 kg (under 1 måned)	3,5 ml	inntil 3 ganger i døgnet

Barn over 1 måned:

Gi cirka 15 mg pr. kg kroppsvekt inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose. Maksimal døgndose er 75 mg pr. kg kroppsvekt.

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

Vekt (ca alder)

4-5 kg (1-3 måneder)	2,5 ml	inntil 4 ganger i døgnet
5-6 kg (3-5 måneder)	3,5 ml	inntil 4 ganger i døgnet
7-10 kg (5 måneder-1 år)	5,0 ml	inntil 4 ganger i døgnet
11-14 kg (1-3 år)	7,5 ml	inntil 4 ganger i døgnet
15-20 kg (3-5 år)	10,0 ml	inntil 4 ganger i døgnet
21-25 kg (5-7 år)	15,0 ml	inntil 4 ganger i døgnet

Doseringssprøyte er vedlagt.

Til barn over 25 kg og voksne anbefales paracetamol tabletter.

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

Administrasjonsmåte

Mikstur, oppløsning til oral bruk.

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 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 bør utvises ved lever- og nyresvikt.

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).

For å unngå risiko for overdosering bør det kontrolleres at legemidlersom eventuelt inntas samtidig, ikke inneholder paracetamol.

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 være kortvarig.

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 flukloxacillin. 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.

Dette legemidlet inneholder 1,7 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver ml. Dette betyr at en dose på opp til 12,5 ml inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som "natriumfritt". En dose på 15-20 ml inneholder 25,5-34 mg natrium. Dette tilsvarer 1,3-1,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Miksturen inneholder sorbitol (140 mg/ml). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet. Kan ha en mild avførende effekt spesielt hos barn behandlet med den høyeste dosen. Energimengde 2,6 kcal/g sorbitol.

Miksturen inneholder natriummetabisulfitt. Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og sammentrekninger av luftveiene.

Dette legemidlet inneholder 7 mg propylenglykol i hver ml. Samtidig bruk av andre substrater for alkohol dehydrogenase som f.eks. etanol kan forårsake alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Studier har vist at den antikoagulerende effekten av warfarin og andre kumariner kan forsterkes ved samtidig behandling med paracetamol. Effekten ser ut til å øke med dosen av paracetamol, men kan allerede vises ved doser på 1,5 - 2,0 g paracetamol per dag i minst 5 - 7 dager. Enkeltdoser av paracetamol i normal dosering anses å ha ingen effekt.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på paracetamols farmakokinetikk: Enzyminduserende legemidler, slik som visse antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) har i farmakokinetiske studier vist seg å redusere paracetamol AUC i plasma til ca. 60 %. Også andre substanser med enzyminduserende egenskaper, f.eks. rifampicin og johannesurt (hypericum) er mistenkt for å redusere paracetamolkonsentrasjonen. I tillegg ser risikoen for leverskade ut til å være større ved behandling med maksimal anbefalt dose paracetamol hos pasienter som bruker enzyminduserende legemidler.

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

Absorpsjonshastigheten av paracetamol kan økes av metoklopramid, men substansene kan gis i kombinasjon. Absorpsjonen av paracetamol reduseres av kolestyramin. Kolestyramin bør ikke gis innen en time dersom maksimal smertestillende effekt av paracetamol skal oppnås.

Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloksacillin da samtidig inntak har vært assosiert med metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Effekter av paracetamol på andre legemidlers farmakokinetikk:

Paracetamol kan påvirke farmakokinetikken til kloramfenikol. Derfor anbefales analyse av kloramfenikol i plasma under kombinasjonsbehandling med kloramfenikol til injeksjon.

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.

Amming: 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 eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Forstyrrelser i immunsystemet:	Allergisk reaksjon
Hud- og underhudssykdommer:	Eksantem
Sykdommer i lever og galleveier:	Leverpåvirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi.

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Metabolsk acidose med høyt aniongap

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: <http://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 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: Sentral og perifer analgetisk effekt, antipyretisk effekt over varmereguleringssenteret i hypothalamus. 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: Rask og nær fullstendig. Maks. plasmakonsentrasjon nås etter ½-1 time.

Distribusjon: Proteinbinding ved terapeutisk nivå 0-25%. Distribusjonsvolum ca. 1 liter/kg. Plasmakonsentrasjon 0,033-0,133 mmol/liter (5-20 µg/ml).

Halveringstid: 2-3 timer

Biotransformasjon: Over 80% konjugeres til glukuronat og sulfat. Små mengder deacetyleres eller hydroksyleres med cytokrom P-450. Ca. 3% forblir uomodannet.

Eliminasjon: Clearance ca. 5 ml/min/kg. Ikke metabolisert paracetamol og metabolitter utskilles renalt. Varighet av effekt 4 –6 timer. Paracetamol har log-lineær kinetikk i eliminasjonsfasen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Både uomodannet paracetamol og aktive metabolitter kan påvirke DNA. 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.

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

Glyserol
Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende) (E 420)
Povidon
Natriumsitrat
Kaliumsorbat
Sitronsyremonohydrat
Natriummetabisulfitt (E223)
Sakkarinnatrium
Renset vann

Jordbæraroma:

Naturlige smaker
Kunstige smaker
Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun glassflaske, 60 ml, 100 ml, 120 ml, 150 ml, 200 ml, 300 ml og 1000 ml.
Brun flaske (PET), 60 og 100 ml.
Pakningen inneholder doseringssprøyte (gradert hver 0,5 ml).
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 17-11859

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

17.12.2018/04.04.2023

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2025