

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norgesic 35 mg/450 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 35 mg orfenadrincitrat och 450 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av smärtsam muskelspänning i samband med distortioner, luxationer, traumatiska muskelsmärter, myalgier, fibrosit, lumbago, torticollis, frakturer, spänningshuvudvärk samt vid dysmenorré.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

2 tabletter 3 gånger dagligen.

Äldre

Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Med hänsyn till orfenadrins antikolinerga effekt ska Norgesic användas med försiktighet vid t.ex. myastenia gravis, urinretention (t.ex. obstruktion av blåshalsen eller prostatahypertrofi), pylorusstenos eller andra obstruktiva tillstånd i magtarmkanalen, megakolon, takyarytmi, takykardi och andra hjärtarytmier, koronarinsufficiens, hjärtsvikt och glaukom med trång kammarvinkel.

Attack av akut glaukom, orsakad av pupillvidgning, kan utlösas hos en person med grund främre kammare och trång kammarvinkel. Detta tillstånd är dock mycket ovanligt.

Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Kliniska tecken på leverskadan

debuterar i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4–6 dygn. Antidot bör ges så tidigt som möjligt. Se även under 4.9 Överdoser.

Försiktighet rekommenderas vid användning av paracetamol till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (inklusive Gilberts syndrom), gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh > 9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktioner, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, dehydrering, alkoholmissbruk och kronisk undernäring.

Hos patienter med glutation-utarmade tillstånd såsom sepsis, kan användningen av paracetamol öka risken för metabolisk acidos.

Riskerna vid överdosering är större hos patienter med icke cirrotisk leverskada på grund av alkoholintag. Försiktighet ska iakttas hos patienter med kronisk alkoholism. I sådana fall ska dosen inte överstiga 2 gram per dygn. Alkohol ska inte användas under behandling med paracetamol.

Försiktighet rekommenderas vid användning av paracetamol vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/min).

Metabolisk acidos på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidos har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin. Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidos misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidos som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Äldre

Behandling av äldre ska ske med försiktighet och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Effekt och behov av behandling ska utvärderas kontinuerligt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som kan kräva dosanpassning

Risken för paracetamoltoxicitet kan öka hos patienter som får andra potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller läkemedel som inducerar mikrosomala leverenzym.

Paracetamol kan påverka kloramfenikols kinetik varför analys av kloramfenikol i plasma rekommenderas vid kombinationsbehandling.

Probenecid halverar i det närmaste clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra och öka halveringstiden i plasma.

Den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan potentiellt ökas av upprepad behandling med paracetamol. Kombinationen motiverar en intensivare uppföljning av INR vid in- och utsättning av sådan underhållsbehandling. Tillfälligt bruk av enstaka doser paracetamol anses ej ha någon signifikant effekt.

Andra rapporterade interaktioner

Paracetamol interagerar också med antiepileptika med enzyminducerande egenskaper (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) som minskar den biologiska tillgängligheten av paracetamol genom att öka dess konjugering med glukuronsyra.

Substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. rifampicin och johannesört (hypericum) misstänks också leda till sänkta koncentrationer av paracetamol.

Zidovudin kan påverka metabolismen av paracetamol och vice versa, vilket kan öka toxiciteten av båda.

Absorptionen av paracetamol ökar av metoklopramid och domperidon. Samtidig användning behöver dock inte undvikas.

Absorptionshastigheten av paracetamol reduceras av kolestyramin.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamatrelaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4.).

Effekten av andra antikolinerga och sympatomimetiska läkemedel kan öka risken för biverkningar.

Orfenadrins antimuskarina effekt kan förstärkas vid samtidig administrering av andra läkemedel med antimuskarina egenskaper till exempel antihistaminer, spasmolytika, tricykliska antidepressiva medel, MAO-hämmare, fentiaziner, dopaminerga antiparkinsonmedel inkluderande amantidin samt antiarytmiska medel som disopyramid.

Orfenadrins antimuskarina effekt på magtarmkanalen kan leda till minskad magmotilitet som kan påverka absorption av andra oralt administrerade läkemedel.

Samtidig administrering av orfenadrin och fentiaziner kan leda till en minskning av plasmakoncentrationen av fentiazin.

Samtidig administrering av orfenadrin och opioider kan förstärka opioidens centraldepressiva effekt såsom andningsdepression och sedering.

Alkohol ökar den hepatiska metabolismen av orfenadrin och kan minska dess effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning under graviditet rekommenderas inte.

Klinisk erfarenhet av Norgesic från gravida kvinnor är begränsad och djurexperimentella data är ofullständiga. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat.

Amning

Bör inte användas under amning.

Uppgifter om orfenadrin passerar över i modersmjölk är otillräckliga för att bedöma risken för barnet. Paracetamol passerar över i modersmjölk. Risken för påverkan på barnet synes osannolik vid terapeutiska doser.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Norgesic har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Cirka 15% av behandlade patienter beräknas få biverkningar. Biverkningarna är i huvudsak kopplade till den parasympatikolytiska effekten av orfenadrin.

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Psykiatriska tillstånd			Hallucinationer, förvirring	
Centrala och perifera nervsystemet			Tremor	
Ögon	Dimsyn		Ackommodationsrubbnings	
Hjärtat			Hjärtklappning	
Magtarmkanalen	Illamående, muntorrhet	Buksmärta, diarré, kräkning	Förstopning	
Lever och gallvägar		Leverkada		
Hud och subkutan vävnad		Exantem, urtikaria, angioödem	Allvarliga hudreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos)	
Njurar och urinvägar		Kreatininstegring	Urinretention	
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni och hemolytisk anemi		
Immunsystemet		Allergisk reaktion		
Metabolism och nutrition				Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, yrsel			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk. Vid långtidsanvändning kan risken för njurskador inte helt uteslutas.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamat-relaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutatation hos dessa patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Orfenadrin

Toxicitet: Letal dos; 2 år gammal 700-1500 mg; vuxna 1,0-4,5 g (25 personer av 158 dog inom 3-5 timmar, resterande dog senare). En 3,5 år gammal fick 25-50 mg som gav måttliga till uttalade förgiftningssymtom.

Symtom: Hjärt- och CNS-toxiciteten är huvudrisker. Centrala och perifera antikolinerga symtom kan kvarstå i flera dygn. Oro, hallucinos, hyperreflexi. Snabbt insättande koma, epileptiforma kramper, hjärnöd. Mydriasis, torra slemhinnor, urinretention. Andningsdepression, apné. Hjärtsymtom; hämmad impulsbildning och överledning ger bradykardi och AV-block men takykardi kan förekomma, ventrikulära arytmier, direkt myokarddepressiv effekt, blodtrycksfall, kardiogen chock, lungödem. Oliguri, anuri. Leverpåverkan, hypoglykemi, hypokalemi.

Behandling: Ventrikeltömning. Upprepade doser med aktivt kol, laxantia samt intensiv övervakning. Respiratorbehandling vid behov. Justering av hypokalemi och acidosis. Vid kramper, diazepam 5-10 mg iv (0,1-0,2 mg/kg). Undvik barbiturater. Vid sviktande hjärtfunktion och blodtrycksfall, infusion av dobutamin, dopamin eller prenalterol. (Undvik stor vätsketillförsel pga. risk för hjärnöd). Vid ventrikulära arytmier, 50 till 100 mg lidokain som bolusinjektion, därefter infusion av 1-3 mg per minut. Vid "torsade de pointes", isoprenalininfusion eller pacemaker. Fysostigmin kan ges vid behandling av centrala antikolinerga symtom, men behandlingen bör ges först efter 16 timmar och endast när takykardi uppträder samtidigt (dosering 1-2 mg långsamt intravenöst; barn 0,02-0,04 mg/kg). Symtomatisk behandling.

Paracetamol

Toxicitet:

Se nedan under behandling för information om toxiska plasmakoncentrationer. 5 g under 24 timmar till 3½-åringar, 15-20 g till vuxna, 10 g till en alkoholist gav letal intoxikation. En toxisk dos till vuxna är som regel 140 mg/kg och till barn cirka 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin osv.) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och kan ge uttalad leverskada även vid små doser. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2 eller 3 dygn osv.

Symtom: Några timmar efter intag och under de första 1-2 dagarna kan buksmärter, illamående och kräkningar uppkomma. Efter 2-3 dagar kan det finnas tecken på leverskada med förhöjda transaminasnivåer, fallande protrombinvärden, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglukemi, hypokalemi, hypofosfateri, metabolisk acidosis, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar som regel efter 4-6 dagar. Njurskada kan

förekomma sekundärt till leverskadan eller som enda eller huvudsakliga toxiska manifestation inom 24-72 timmar efter överdoseringstillfället. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats. Vid extremt höga koncentrationer har medvetslöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats. Pancytopeni.

Behandling: Vid behov ventrikeltömning och aktivt kol. Paracetamolkoncentrationen i plasma bör mätas 4 timmar efter intag eller senare. Akutsvar. Falskt låga värden kan uppmätas om acetylcystein redan satts in. Om motilitetshämmande medel intagits bör nytt prov tas 2 timmar efter det första (fördröjd maximal koncentration). Behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein används om paracetamolkoncentrationen ligger över följande värden vid respektive tidpunkter: 1 000 mikromol/l vid 4 timmar, 700 mikromol/l vid 6 timmar och 450 mikromol/l vid 9 timmar efter exponering. Vid samtidig alkoholism, svält, vätskebrist, nedsatt leverfunktion eller medicinering med enzyminducerande läkemedel kan det vara motiverat att sätta gränsen för antidotterapi vid cirka $\frac{3}{4}$ av nämnda värden. Administreringsätt anpassas till omständigheterna (medvetandegrad, kräkningstendens osv.). Intravenös tillförsel acetylcystein anses dock vara effektivare och säkrare. Dosering av acetylcystein: *Intravenöst* initialt 150 mg/kg i 200-300 ml isoton infusionslösning under 15 minuter, därefter 50 mg/kg i 500 ml 50 mg/ml glukos under 4 timmar och därefter 6,25 mg/kg/timmar under 16 timmar (75 mg/kg löses i 500 ml isoton glukoslösning och ges under 12 timmar). Vätskemängderna kan vid behov reduceras. Kontakta Giftinformationscentralen för ett särskilt schema. (Under särskilda omständigheter kan acetylcystein ges per oralt om intravenös tillförsel inte är tillgänglig. Kontakta Giftinformationscentralen för information.) Acetylcystein kan ge visst skydd även efter 10 timmar men i sådana fall bör en förlängd behandling administreras. Acetylcystein minskar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt (kontakta gärna Giftinformationscentralen för diskussion). Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Lever- och njursviktsterapi krävs ofta om tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation krävas. Kontakta giftinformationscentralen för ytterligare information.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel i kombination med analgetikum, ATC-kod: M03B C51

Orfenadrin är ett centralt verkande muskelavslappnande medel med effekt på kramptillstånd i skelettmuskulaturen. Paracetamol har analgetiska och antipyretiska egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

-

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad majsstärkelse, magnesiumstearat och kolloidal kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 st, blisterförpackning

100 st, blisterförpackning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8040

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 april 1967

Datum för den senaste förnyelsen: 01 juli 1997

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-09