

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Paracetamol Novum Apofri 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 500 mg paracetamol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 176 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, avlång tablett med skåra, 19×8 mm.

Skåran är endast avsedd att underlätta delning för enkel sväljning och inte för att dela tabletten i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärter, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärter, hyperpyrexia.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Rekommenderad dos bör ej överskridas. Högre dos medför inte någon ökning av den analgetiska effekten. Lägsta möjliga dos som ger effekt bör användas.

Vuxna och ungdomar över 40 kg (över ca 12 år):

1-2 tabletter var 4-6 timme, högst 8 tabletter per dygn.

Maximal dos: 4000 mg/dygn. Paracetamol Novum Apofri rekommenderas inte till barn under 40 kg (under 12 år).

Njurinsufficiens

Vid njurinsufficiens ska dosen reduceras.

Vuxna:

<i>Glomerulär filtration</i>	<i>Dos</i>
10 – 50 ml/min	500 mg var 6:e timme
< 10 ml/min	500 mg var 8:e timme

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom ska dosen reduceras eller doseringsintervallet förlängas.

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändigt för äldre.

Administreringssätt:

Ska sväljas. Paracetamol Novum Apofri tabletter är försedda med ett filmöverdrag som blir halt vid kontakt med saliven och därmed går det lättare att svälja tabletten, samtidigt som den karaktäristiska smaken av paracetamol döljs.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Svår leverinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Innehåller paracetamol.

Försiktighet bör iakttas hos astmapatienter som är känsliga mot acetylsalicylsyra, då milda reaktioner av bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

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

Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol (t.ex. kombinationsläkemedel) på grund av risken för överdosering. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Allvarlig leverskada kan leda till levertransplantation eller dödsfall. 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 Överdosing. Underliggande leversjukdomar ökar risken för paracetamolrelaterade leverskador. Patienter som har diagnostiserats med mild till måttlig leverinsufficiens eller måttlig till svår njurinsufficiens bör rådgöra med sin läkare innan de tar detta läkemedel.

Fall av hepatisk dysfunktion/leverskada har rapporterats hos patienter med utarmade glutationnivåer, såsom de som lider av allvarlig undernäring, anorexia, lågt Body Mass Index eller regelbundet dricker stora mängder alkohol.

Om symtomen kvarstår måste patienten uppsöka medicinsk rådgivning.

Paracetamol ska användas med särskild försiktighet hos patienter med en genetiskt orsakad G-6-PD-brist (favism) då hemolytisk anemi orsakad av en reducerad allokering av glutation kan uppkomma efter administrering av paracetamol.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (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 acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn och ungdomar.

Detta läkemedel innehåller 176 mg natrium per tablett, motsvarande 9% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 70% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för natrium. Paracetamol Novum Apofri anses ha högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas för dem som ordinerats saltfattig (natriumfattig) kost, t.ex. patienter med hypertoni, hjärt- eller njurinsufficiens.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Studier har visat att den antikoagulerande effekten av *warfarin* och andra kumariner kan förstärkas vid behandling med paracetamol. Effekten synes öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser om 1,5-2,0 g paracetamol per dygn i minst 5-7 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses ej ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt 4.4.)

Effekter av andra läkemedel på paracetamols farmakokinetik

Enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika (*fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*) har i farmakokinetiska studier visats ge minskning till ca 60 % av plasma-AUC av paracetamol. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. rifampicin och johannesört (*hypericum*) misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom torde risken vara större för leverskada vid behandling med maximal rekommenderad dos av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.

Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Detta torde innebära att dosen av paracetamol kan halveras vid samtidig behandling med *probenecid*.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan höjas av *metoklopramid*, men substanserna kan ges i kombination. Absorptionen av paracetamol reduceras av *kolestyramin*. Kolestyramin bör inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt skall uppnås.

Effekter av Paracetamol Novum Apofri på andra läkemedels farmakokinetik

Paracetamol kan påverka *kloramfenikols* farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildningar, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om så är kliniskt motiverat men det ska ges i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning: Paracetamol passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paracetamol Novum Apofri har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av Paracetamol Novum Apofri är generellt sällsynta. De vanligast förekommande biverkningarna är hudbiverkningar och förhöjt levertransaminas.

Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

Mycket vanlig ($>1/10$); vanlig ($> 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($> 1/10\ 000$, $<1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni och hemolytisk anemi
Immunsystemet Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Anafylaksi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Bronkospasm
Lever och gallvägar Sällsynt ($>1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$) Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Förhöjt levertransaminas Leverskada
Hud och subkutan vävnad Sällsynt ($>1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$) Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Exantem, urtikaria, angioödem Allergisk dermatit
Njurar och urinvägar Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Njurbiverkningar
Metabolism och nutrition Ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap

Beskrivning av utvalda biverkningar

Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

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 glutation 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

4.9 Överdoser

Överdoser av paracetamol kan förorsaka leversvikt, vilket kan leda till levertransplantation eller dödsfall. Vid överdoseringar kan konjugationsförmågan i levern mättas varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutationdepåerna töms vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dygn. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas.

Toxicitet:

Beträffande toxiska plasmakoncentrationer se nedan under behandling. 5 g under 24 tim till 3½-åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till vuxna i regel 140 mg/kg. Toxisk dos till barn ca 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin m fl) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Symtom:

Eventuella buksmärtor, illamående och kräkningar några timmar efter intaget och under 1.a-2:a dygnet. Från 2:a-3:e dagen tecken på leverskada med transaminasstegringar, fallande protrombinvärde, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglukemi, hypokalemi, hypofosfateri, metabolisk acidosis, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar i regel efter 4-6 dygn. 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 rapporterat. Vid extremt höga koncentrationer har medvetlöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats. Pancytopeni. Akut pankreatit har observerats, vanligtvis med hepatisk dysfunktion och levertoxicitet.

Behandling:

Om befogat ventrikeltömning, kol. S-paracetamol bestäms tidigast 4 tim efter tablettintaget, akutsvar. Falskt låga värden kan uppmätas om acetylcystein redan satts in. Om motilitetshämmande medel intagits bör nytt prov tas 2 tim efter det första (fördröjd peak-konc). Behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 tim ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein insättes om paracetamolkoncentrationen ligger över följande värden vid respektive tidpunkter: 1000 mikromol/l vid 4 tim., 700 mikromol/l vid 6 tim. och 450 mikromol/l vid 9 tim. efter expositionen. Vid samtidig alkoholism, svält, vätskebrist, nedsatt leverfunktion eller medicinering med enzyminducerande läkemedel kan det vara motiverat att sätta gränsen för antidotterapi vid ca ¾ av nämnda värden. Administreringsätt avpassas efter omständigheterna (medvetandegrad, kräkningstendens etc.): intravenöst tillfört acetylcystein anses dock 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 tim och därefter 6,25 mg/kg/tim under 16 tim (75 mg/kg löses i 500 ml isoton glukoslösning och ges per 12-timmarspass). Vätskemängderna kan vid behov reduceras, kontakta Giftinformationscentralen för speciellt schema. (Acetylcystein kan undantagsvis ges per oralt om intravenös tillförselväg ej är tillgänglig. Kontakta giftinformationscentralen för information.) Acetylcystein kan ge visst skydd även efter 10 tim och då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt (kontakta gärna giftinformationscentralen för diskussion). Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Lever- och njursviktterapi blir ofta aktuell i de fall tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska

koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation bli aktuell.

Höga doser av natriumvätekarbonat kan föranleda gastrointestinala symtom såsom rapningar och illamående. Höga doser av natriumvätekarbonat kan försena magtömningen, och därmed möjligen ge en långsammare absorption av paracetamol. Då höga doser av natriumvätekarbonat kan förorsaka hypernatriemi bör elektrolytbalansen monitoreras och patienter behandlas i enlighet med detta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetikum, antipyretikum, ATC-kod: N02BE01

Paracetamol är ett anilid-derivat med motsvarande analgetiska och antipyretiska egenskaper som acetylsalicylsyra. Paracetamol ger dock ej upphov till gastrointestinal irritation och tolereras även väl av patienter med ulcus. Paracetamol påverkar ej trombocyttaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Den antipyretiska effekten erhålles genom påverkan av värmereglerande centra i CNS varigenom värmeavgivningen ökas.

Latenstiden för den analgetiska effekten av Paracetamol Novum Apofri är ca 15-20 minuter oberoende av födointag. Maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och durationen är 4-5 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol absorberas väl vid peroral tillförsel. Maximal plasmakoncentration av paracetamol efter intag av Paracetamol Novum Apofri uppnås efter cirka 30 minuter oberoende av födointag. Paracetamols halveringstid i plasma är ca 2 timmar. Paracetamol metaboliseras i levern främst genom konjugering med glukuronidsyra och sulfat. En mindre del (i terapeutisk dos ca 3-10 %) genomgår cytokrom P450 katalyserad oxidation till en levertoxisk intermediärmetabolit. Denna metabolit konjugeras därefter till leverns glutation och utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Paracetamol och dess metaboliter utsöndras via njurarna. Av en terapeutisk dos utsöndras ca 2-3 % som oförändrat paracetamol, ca 80-90 % som glukuronid och sulfat och en mindre mängd som cystein- och merkaptursyrederivat.

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

Natriumvätekarbonat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Talk
Stearinsyra
Pregelatiniserad stärkelse
Povidon

Makrogoler
Titandioxid (E171)
Glycerolmonokaprylokaprat
Poly(vinylalkohol), partiellt hydrolyserad

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 2, 10, 20, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 105, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 och 1000 st (blisterförpackning av PVC och aluminiumfolie).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57603

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-03-15/2024-03-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-14