

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Orifarm 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg paracetamol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

Vita till benvita, filmdragerade tabletter 17 x 7,2 mm, präglade med "PARA 500" på ena sidan och brytskåra på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symptom på mild till måttlig smärta och feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den maximala dagliga dosen får ej överskridas. Lägsta möjliga dos som ger effekt bör användas, under så kort behandlingstid som möjligt.

Vuxna (inklusive äldre) och barn över 12 år (över 40 kg):

1000 mg 3-4 gånger per dygn. Den maximala dagliga dosen är 4 g. I vissa fall är 500 mg 3-4 gånger per dygn tillräckligt.

Pediatrisk population

Barn

10-15 mg/kg 3-4 gånger per dygn, se tabell nedan.

Kroppsvikt	ålder	Dos
15-25 kg	3-7 år	250 mg paracetamol 3-4 gånger per dygn.
25-40 kg	7-12 år	250-500 mg paracetamol 3-4 gånger per dygn.
> 40 kg	> 12 år	500-1000 mg paracetamol 3-4 gånger per dygn.

Speciella patientgrupper

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eller Gilberts syndrom måste dosen reduceras eller dosintervallet förlängas.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion skall dosen reduceras:

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

Barn och ungdomar med låg kroppsvikt

Paracetamol Orifarm rekommenderas inte för barn under 3 år eller med en kroppsvikt under 15 kg. Det finns andra mer lämpliga styrkor och/eller läkemedelsformer tillgängliga för barn med låg kroppsvikt eller för barn som inte kan svälja en tablett.

Administreringsätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Om hög feber eller sekundär infektion inträffar eller om symtomen kvarstår efter 3 dagar, skall läkare kontaktas.

Generellt skall läkemedel som innehåller paracetamol enbart tas under ett par dagar utan läkares eller tandläkares rekommendation och inte i höga doser.

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

Patienter skall informeras om att inte ta andra läkemedel som innehåller paracetamol samtidigt som de tar detta läkemedel. Samtidig användning av andra läkemedel innehållande paracetamol kan leda till överdosering.

Överdoserering av paracetamol kan försäka leversvikt, vilket kan leda till levertransplantation eller dödsfall.

Underliggande leversjukdomar ökar risken för paracetamolrelaterade leverskador. Patienter som har diagnostiserats med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion måste rådgöra med läkare innan de tar paracetamol.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av paracetamol till patienter med svår njur- eller svår leverfunktionsnedsättning eller svår hemolytisk anaemi. Risken för överdosering är större hos användare med icke-cirrotisk alkoholrelaterad leversjukdom. Hos patienter med alkoholmissbruk skall dosen reduceras. Dagensdosen skall inte överskrida 2 gram i detta fall.

Försiktighet bör iaktas när paracetamol används i kombination med inducerare av CYP3A4 eller vid användning av substanser som inducerar leverenzym (t ex. rifampicin, cimetidin, anti-epileptika (glutethimide, fenobarbital, karbamazepin)).

Fall av hepatisk dysfunktion/leversvikt vid maximala terapeutiska doser av paracetamol har rapporterats hos patienter med utarmade glutation-nivåer, såsom de som lider av allvarlig undernäring, anorexia, lågt Body Mass Index, regelbundet dricker stora mängder alkohol eller har sepsis. Hos dessa patienter rekommenderas inte långvarig användning och maxdoser på grund av risken för toxiska leverskador och paracetamol bör användas i lägsta effektiva dos.

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

Efter felaktig användning av analgetika i hög dos under lång tid kan huvudvärk inträffa. Denna huvudvärk skall inte behandlas med högre doser av läkemedlet.

Vanemässig användning av analgetika, speciellt i kombination med flera analgetiska substanser, kan leda till permanent njurskada med risk för njursvikt (analgetisk nefropati).

Långvarig och frekvent användning avrådes. Användning av flera dygnsdoser vid samma tillfälle kan ge allvarliga skador på levern, vilket inte resulterar i medvetlöshet. Läkarevård skall sökas omedelbart. Långvarig användning, förutom under läkares överseende, kan vara skadligt. Hos barn som behandlas med 60 mg paracetamol/kg/dygn, är inte kombinationsbehandling med annan antipyretika motiverad utom vid otillräcklig effekt.

Abrupt utsättande efter felaktig användning av analgetika i hög dos under lång tid kan leda till huvudvärk, trötthet, muskelvärk, nervositet och autonoma symtom. Dessa abstinensbesvär försvinner inom några dagar. Under denna tid skall användning av analgetika undvikas och användningen inte påbörjas igen utom på läkares inrådan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den anti-koagulant effekt av warfarin och andra kumarinpreparat kan öka vid långvarig daglig användning av paracetamol med ökad risk för blödning. Interaktionen är dos-beroende men kan ses redan vid dygnsdoser på 1,5-2 g. Tillfällig användning har ingen signifikant effekt.

Samtidig användning av paracetamol och AZT (zidovudin) ökar tendensen för neutropeni. Läkemedlet skall därför ges samtidigt som AZT enbart efter läkares ordination.

Samtidigt intag av läkemedel som ökar magtömningshastigheten, t ex metoklopramid, påskyndar absorption och den insättande effekten av paracetamol.

Samtidigt intag av läkemedel som sänker magtömningshastigheten, kan fördröja absorption och den insättande effekten av paracetamol.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan öka vid samtidig användning av metoklopramid eller domperidon och absorption reduceras vid samtidig användning av kolestyramin. Intag av kolestyramin och paracetamol skall ske med minst en timmas mellanrum.

Probenecid reducerar clearance av paracetamol med nästan 50 %. Därför kan dosen av paracetamol kan halveras vid samtidig behandling med probenecid.

Alkoholmissbruk ökar risken för paracetamol toxicitet.

Enzyminducerande läkemedel såsom rifampicin, vissa anti-epileptika och johannesört kan orsaka minskade plasmakoncentrationer och minskad effekt av paracetamol. Dessutom förväntas risken för leverskada vara större hos patienter som samtidigt behandlas med enzyminducerare och den maximala terapeutiska dosen paracetamol.

Paracetamol kan påverka plasmakoncentrationerna av kloramfenikol. Därför rekommenderas kontroll av plasmakoncentrationerna vid behandling med kloramfenikol för injektion.

Effekter på laborietest

Användning av paracetamol kan påverka test för urinsyra där fosfovolframsyra och blodglukostest där glukos-oxidas-peroxidas används.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildning, 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 ska ges i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning

Paracetamol utsöndras i bröstmjolk, men inte i kliniskt signifikanta mängder vid rekommenderad dosering. Enligt tillgänglig publicerad data är amning inte kontraindicerat. Terapeutiska doser av läkemedlet kan användas vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paracetamol Orifarm har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier på effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet Mycket sällsynta (<1/10 000)	Trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, neutropeni/ agranulocytosis.
Immunsystemet Mycket sällsynta (<1/10 000)	Anafylaktisk reaktion.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket sällsynta (<1/10 000)	Bronkospasm (se avsnitt 4.4).
Lever och gallvägar Sällsynta (\geq 1/10 000 to <1/1000) Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ökade levertransaminaser. Störningar av leverfunktionen.
Hud och subkutan vävnad Sällsynta (\geq 1/10 000 to <1/1000) Mycket sällsynta (<1/10 000)	Exantem, urtikaria. Angioödem, allergisk dermatit (allergisk reaktion), Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys.
Njurar och urinvägar Mycket sällsynta (<1/10 000)	Risk för njurskada kan förekomma under långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

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

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas bli den samma som hos vuxna.

Paracetamol har använts i stor utsträckning och rapporter om biverkningar är sällsynta och normalt associerade med överdos. Nefrotoxiska effekter är mindre vanliga och har inte rapporterats i association med terapeutiska doser, utom efter långvarig användning.

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns en risk för förgiftning, särskilt hos äldre, hos barn, hos patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism och hos patienter med kronisk undernäring. Överdoser kan vara fatal i dessa fall.

Leverskada är möjligt hos vuxna som tagit 10 g paracetamol eller mer. Intag av 5 g paracetamol eller mer kan leda till leverskada hos patienter med riskfaktorer (se nedan).

Det anses att överskott av den giftiga metaboliten (som normalt detoxifieras av glutation vid intag av normal dos) binds irreversibelt till lever vävnad.

Risikfaktorer:

Om patienten:

- a. långtidsbehandlas med karbamazepin, fenobarbiton, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört eller andra läkemedel som inducerar leverenzym eller
- b. Regelmässigt konsumerar alkohol i stora mängder eller
- c. sannolikt har utarmade förråd av glutation i levern (t. ex. ätstörningar, cystisk fibros, HIV infektion, svält, kakexi).

Symptom

Symptom på överdosering av paracetamol, under de första 24 timmarna, är blekhet, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärter.

Leverskada kan visa sig 12 till 48 timmar efter intag och når ett maximum inom 4-6 dagar. Avvikelse i glukosmetabolism och metabol acidos kan förekomma. Vid svåra fall av förgiftning kan leversvikt utvecklas till encefalopati, blödning, hypoglykemi, cerebral ödem och död. Akut njursvikt med akut tubulär nekros (med tydliga tecken på smärta i ländryggen, hematuri och proteinuri) kan utvecklas i frånvaro av allvarlig leverskada. Hjärtarytmier har rapporterats.

Hantering

Omedelbar behandling är nödvändig vid överdosering av paracetamol. Även utan tidiga signifikanta symptom, patienter skall remitteras till sjukhus omgående för omedelbar läkarvård.

Symtom kan vara begränsade till illamående eller kräkningar och speglar inte nödvändigtvis graden av överdosering eller risken för organskador. Vård bör ske i enlighet med etablerade behandlingsriktlinjer.

Behandling med aktivt kol bör övervägas om överdosen har tagits inom 1 timme. Plasmakoncentrationer av paracetamol skall mätas efter 4 timmar eller senare efter överdoseringstillfället (mätningar innan denna tidpunkt är opålitliga). Behandling med N-acetylcystein kan användas upp till 24 timmar efter intag av paracetamol, även om den maximala skyddande effekten sker vid intag inom 8 timmar efter intag. Effektiviteten av antidoten minskar kraftigt efter denna tidsrymd. Vid behov ska patienten ges N-acetylcystein intravenöst, i linje med etablerad dosering. Om kräkning inte är ett problem kan metionin givet oralt vara ett lämpligt alternativ om patienten befinner sig långt ifrån ett sjukhus. Behandling av patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning som överdoserat mer än 24 timmar tidigare skall ske i samråd med Giftinformationscentralen eller sjukhusavdelning specialiserad på leversjukdomar. Dialysis kan reducera plasmakoncentrationer av paracetamol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Paracetamol är ett antipyretikum och ett analgetikum. Paracetamol ger antipyres genom att verka på värmeregleringscentrum i hypotalamus och smärtlindring genom förhöjning av smärtröskeln. Paracetamol har analgetiska och antipyretiska effekter liknande acetylsalicylsyra, men har inga användbara anti-inflammatoriska egenskaper.

Paracetamols analgetiska effekt fås genom hämning av prostaglandinsyntes. Prostaglandiner verkar göra smärtreceptorer mer känsliga för mekanisk stimulering eller för andra kemiska mediatorer. Paracetamol sänker kroppstemperaturen hos patienter med feber men sänker sällan normal kroppstemperatur. Detta sker genom hämning av syntes och frisättning av prostaglandiner. Läkemedlet verkar på hypothalamus genom att ge antipyres, värmeavledning ökar som en följd av vasodilation och ökat perfierat blodflöde.

Paracetamol tolereras normalt väl av patienter som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol absorberas snabbt och nästan fullständigt från matsmältningskanalen. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter 30 minuter till 2 timmar efter oral dosering.

Paracetamol metaboliseras i levern och utsöndras i urin främst som glukoronid och sulfatekonjugat samt ca 10% som glutathionkonjugat. Mindre än 5% utsöndras som oförändrat paracetamol. Halveringstiden för elimination varierar mellan ca 1-4 timmar. Plasmaproteinbindning är försumbar vid normala terapeutiska koncentrationer, även om den är dosberoende.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurförsök avseende akut, subkronisk och kronisk toxicitet för paracetamol hos råttor och möss har gastrointestinala lesioner, förändringar i antal blodkroppar, degenerering av lever och njurparenkym och även nekros observerats.

Orsakerna till dessa förändringar beror dels på verkningsmekanismen och dels på metabolismen av paracetamol. Omfattande undersökningar visade inga tecken på en relevant genotoxisk risk vid terapeutiska, dvs icke-toxiska, doser.

Långtidsstudier i råttor och möss påvisade relevanta tumörframkallande effekter vid icke-hepatotoxiska doser av paracetamol.

Paracetamol passerar genom placenta.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Pregelatiniserad stärkelse

Povidon

Natriumstärkelseglykolat

Stearinsyra

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/Aluminium): 10, 20, 30, 50, 100 filmdragerade tabletter.

Burker (HDPE) med skruvlock (PP eller PE): 50, 100, 105, 125, 200, 300, 350, 400, 500, 1000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48797

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-12-16

Datum för förnyat godkännande: 2018-04-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-28