

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Parapo 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 500 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Kapselformad, vit filmdragerad tablett, 17,5 mm x 7,30 mm med brytskåra, märkt "P" och "500" på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärtor, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärtor, hyperpyrexi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Parapo500 mg filmdragerade tabletter är inte avsedda för barn som väger mindre än 15 kg.

Dosering

Vanlig dos är:

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

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

Pediatrisk population

Barn under 40 kg (under 12 år):

Till barn ska doseringen i första hand beräknas efter barnets vikt (10-15 mg/kg kroppsvikt).

Barn 25-40 kg (ca 7-12 år): ½-1 tablett var 4-6 timme, högst 4 tabletter per dygn.

Barn 15-25 kg (ca 3-7 år): ½ tablett var 4-6 timme, högst 2 tabletter per dygn.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion ska dosen minskas:

| Glomerulär filtrationshastighet | Dosering |
|---------------------------------|----------------------|
| 10 – 50 ml/min | 500 mg var 6:e timme |
| <10 ml/min | 500 mg var 8:e timme |

Nedsatt leverfunktion

Paracetamol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom. Dosen ska minskas eller dosintervallet förlängas. Dosen bör inte överstiga 60 mg/kg/dygn (upp till högst 2 g/dygn).

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig.

Kronisk alkoholism

Kronisk överkonsumtion av alkohol kan sänka tröskelvärdet för paracetamol-toxicitet. Hos dessa patienter bör intervallet mellan två doser vara minst 8 timmar. 2 g paracetamol per dag bör ej överskridas.

Vuxna med vikt under 50 kg, eller dehydrering, eller malnutrition (se avsnitt 4.4)

Dosen bör inte överstiga 60 mg/kg/dygn (upp till högst 2 g/dygn)

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletten sväljs med ett glas vatten.

Parapofilmdragerade 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 hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Långvarig eller frekvent användning bör undvikas. Patienter bör uppmanas att inte samtidigt ta andra läkemedel innehållande paracetamol. Intag av flera dygnsdoser vid ett administreringstillfälle kan allvarligt skada levern, i sådana fall uppstår inte medvetlöshet. Sjukvård ska dock uppsökas omedelbart. Långvarig användning, förutom under medicinsk uppsikt, kan vara skadlig. Kombination med annat antipyretikum hos ungdomar som behandlas med 60 mg/kg paracetamol dagligen är inte berättigat, förutom i fall av utebliven effekt.

Försiktighet bör iaktas vid användning av paracetamol till patienter med måttlig och svår njurinsufficiens, lindrig till måttlig leverinsufficiens (inklusive Gilberts syndrom), svår leverinsufficiens (child-pugh>9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, alkoholmissbruk, dehydrering och kronisk malnutrition (se avsnitt 4.2).

Riskerna vid överdosering är större hos patienter med icke-cirrotisk leverskada på grund av alkoholanvändning. Försiktighet ska iaktas hos patienter med kronisk alkoholism. I sådant fall ska dosen inte överstiga 2 g per dygn. Alkohol ska inte användas vid behandling med paracetamol.

Efter långtidsbehandling (>3 månader) med smärtstillande läkemedel, varannan dag eller oftare, kan huvudvärk utvecklas eller förvärras. Huvudvärk som orsakas av överdosering av smärtstillande läkemedel (MOH – medication overuse headache) ska inte behandlas genom att öka dosen. I sådana fall ska behandling med smärtstillande läkemedel avbrytas efter kontakt med läkare.

Plötsligt avbrytande av långtidsbehandling, hög dos eller felaktig användning kan leda till huvudvärk, trötthet, muskelsmärta, nervositet och autonoma symtom. Dessa utsättningssymtom är övergående inom några dagar. Innan de gått över bör ytterligare intag av analgetika undvikas och inte återupptas utan medicinsk rådgivning.

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

Läkare ska omedelbart rådfrågas vid överdosering, även om patienten känner sig bra, på grund av risken för irreversibel leverskada (se avsnitt 4.9).

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

Påverkan på laborietester

Paracetamol kan påverka urinsyratester i serum via fosforwolframsyra och blodsockertester via glukos-oxidas-peroxidas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av substanser som inducerar leverenzym, såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan öka levertoxiciteten för paracetamol genom ökad och snabbare formation av toxiska metaboliter. Därför bör försiktighet iaktas vid samtidig behandling med enzyminducerande substanser

Isoniazid påverkar paracetamols farmakokinetik och kan potentiella levertoxicitet.

Vid samtidig behandling med probenecid bör sänkning av paracetamoldosen övervägas. Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra.

I en farmakokinetisk studie har paracetamol rapporterats minska lamotrigins exponering med 20 %. Den kliniska relevansen är oklar.

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Monitorering av plasmanivåerna av kloramfenikol rekommenderas, om paracetamol kombineras med kloramfenikolbehandling via injektion.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan ökas av metoklopramid och domperidon samt reduceras av kolestyramin. Intag av kolestyramin och paracetamol bör ske med en timmes mellanrum för att uppnå maximal effekt. Samtidigt intag av läkemedel som fördröjer magtömningen, kan fördröja absorptionen och insättande av effekten av paracetamol.

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

Den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan förstärkas av regelbunden användning av paracetamol med ökad risk för blödning. Effekten kan ses redan vid doser på 2 g paracetamol per dygn efter 3 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses inte ha någon betydande effekt. INR-värdena bör kontrolleras oftare under tiden som denna kombination ges samt efter avbrytande av behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Epidemiologiska data från användning av orala terapeutiska doser av paracetamol visar inga negativa effekter med avseende på graviditeten eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa.

Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat. Reproduktionsstudier avseende oral administrering tyder inte på risk för missbildningar eller fostertoxicitet (se avsnitt 5.3).

Paracetamol bedöms vara säkert vid korttidsanvändning av vanliga terapeutiska doser och kan även användas under hela graviditeten efter en nytta/risk-värdering.

Amning

Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjölk i små mängder. Påverkan på det ammade barnet har ej rapporterats. Paracetamol kan användas av ammande kvinnor så länge den rekommenderade dosen ej överskrids. Vid långtidsbehandling bör försiktighet iakttas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Med vanliga terapeutiska doser uppträder biverkningar sällan.

Frekvensen av biverkningar klassificeras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|------------------------------------|------------------|---|
| Blodet och lymfsystemet | Sällsynta | Trombocytrubbningar, störningar i stamcellernas funktion. |
| | Mycket sällsynta | Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni och hemolytisk anemi. |
| Immunsystemet | Sällsynta | Överkänslighet (exklusive angioödem). |
| Metabolism och nutrition | Mycket sällsynta | Hypoglykemi. |
| Psykiska störningar | Sällsynta | Depression, förvirring, hallucinationer. |
| Centrala och perifera nervsystemet | Sällsynta | Tremor, huvudvärk. |
| Ögon | Sällsynta | Synstörningar. |
| Hjärtat | Sällsynta | Ödem. |
| Magtarmkanalen | Sällsynta | Blödning, buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar. |
| Lever och gallvägar | Sällsynta | Störningar av leverfunktionen, leversvikt, levernekros, gulsot. |
| | Mycket sällsynta | Levertoxicitet. |
| Hud och subkutan vävnad | Sällsynta | Klåda, utslag, svettningar, purpura, angioödem, urtikaria. |
| Njurar och urinvägar | Mycket sällsynta | Steril pyuri (grumlig urin) och njurbiverkningar |

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|------------------|---|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Sällsynta | Yrsel (ej svindel), sjukdomskänsla, pyrex, sedering, läkemedelsinteraktioner. |
| | Mycket sällsynta | Överkänslighetsreaktioner (som kräver utsättning av läkemedlet) |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | Sällsynta | Överdoser och förgiftning |

Några fall av epidermal nekrolys, Steven Johnsons syndrom, erythema multiforme, ödem i struphuvudet, anafylaktisk chock, anemi, leverförändringar och hepatit, njurförändringar (allvarlig njurfunktionsnedsättning, interstitiell nefrit, hematuri, anures) gastrointestinala effekter och svindel har rapporterats.

Rapportering av 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
 Box 26
 751 03 Uppsala
 Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns risk för förgiftning, i synnerhet hos äldre patienter, små barn, patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism, hos patienter med kronisk malnutrition samt hos patienter som använder enzyminducerande substanser. Överdoser kan orsaka dödsfall.

Symtom

Symtomen på paracetamol-intoxikation är illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärta och dessa symtom inträder oftast inom 24 timmar efter intag.

Överdoser med 7,5 g paracetamol eller mer som engångsdos till vuxna, eller 140 mg/kg kroppsvikt som engångsdos till barn, orsakar levercytolys som kan ge fullständig och irreversibel nekros och leda till hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati, eventuellt åtföljt av koma och dödsfall. Samtidigt har ökade nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin observerats i kombination med reducerade protrombinnivåer, som kan uppträda 12-48 timmar efter administrering. Kliniska symtom på leverskada börjar vanligen märkas efter två dagar och når maximal styrka efter 4-6 dagar. Även i frånvaro av allvarlig leverskada kan akut njursvikt med nekros i njurtubuli förekomma. Andra symtom på överdos med paracetamol, som ej är relaterade till levern, är hjärtmuskulstörningar och pankreatit.

Akutbehandling

- Omedelbar inläggning på sjukhus.
- Innan behandling påbörjas tas så fort som möjligt ett blodprov för bestämning av den initiala plasmakoncentrationen av paracetamol.
- Snabbt avlägsnande av intagen produkt genom magtömning, följt av administrering av aktivt kol (adsorbent) och natriumsulfat (laxativ).
- Dialys kan sänka plasmakoncentrationen av paracetamol.
- Behandlingen består av intravenös eller oral administrering av antidot N-acetylcystein inom 10 timmar efter överdoseringen. N-acetylcystein kan även ges efter 10 timmar, men i sådana fall ska behandlingen pågå under längre tid.
- Symtomatisk behandling.

- Levertest bör göras i början av behandlingen och sedan upprepas var 24:e timme. I de flesta fall återgår levertransaminaserna till normala nivåer inom 1-2 veckor och leverfunktionen återhämtar sig helt. I mycket sällsynta fall kan dock levertransplantation krävas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika och antipyretika, anilider. 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 är ca ½ timme, maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och durationen är 4-5 timmar. Den antipyretiska effektens förlopp är något långsammare: Således är latenstiden ca ½-1 timme, maximal febernedsättning noteras efter 2-3 timmar och effektdurationen är ca 8 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paracetamol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter peroral tillförel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås inom ½-1 timme.

Distribution

Paracetamol distribueras snabbt till alla vävnader. Koncentrationerna är jämförbara i blod, saliv och plasma. Distributionsvolymen är ca 1 L/kg kroppsvikt. Vid terapeutiska doser är proteinbindningen låg.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två större metabolismvägar: till glukuronsyra och till svavelsyrakonjugat. Den senare vägen mättas snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre väg katalyseras av cytokrom P450 (huvudsakligen CYP2E1) och ger upphov till bildning av en intermediär reagens (N-acetyl-p-bensokinoneimin), som vid normal användning snabbt detoxifieras genom glutation och utsöndras med urinen, efter konjugering med cystein och merkaptursyra. Vid överdosering erhålls en ökning av denna toxiska metabolit.

Eliminering

Eliminering sker väsentligen via urinen. 90 % av den intagna dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar, främst som glukuronid (60-80 %) och sulfatkonjugat (20-30 %). Mindre än 5 % utsöndras i oförändrad form. Elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) är eliminationen av paracetamol och dess metaboliter fördröjd.

Äldre patienter

Konjugeringen är oförändrad i denna patientgrupp

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

Kärna:

Stärkelse, pregelatiniserad
Majsstärkelse
Povidon
Stearinsyra
Talk

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister: Genomskinliga PVC/ Aluminium.
Tablettburk (HDPE) med skruvlock (PP)

Förpackningsstorlekar:

Blister: 10, 20 och 30 tabletter.
Tablettburk: 100, 105 och 300 tabletter

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

55658

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-02-20/2022-02-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-08