

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Apofri 24 mg/ml oral lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 24 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml innehåller 1 mg natriummetabisulfit (E 223), 140 mg sorbitol (E 420), 7 mg propylenglykol (E 1520) och ca 1,7 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar till svagt färgad lösning med jordgubbssmak.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av mild till måttlig smärta och/eller feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Paracetamol Apofri 24 mg/ml oral lösning är avsett för användning hos barn.

Dosering

Maximal dygnsdos får ej överskridas på grund av risken för allvarlig leverskada (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Pediatrisk population

Regelbunden dosering minimerar smärta och febersvängningar. Hos barn bör administreringen vara regelbunden, även nattetid, helst med 6 timmars intervall, eller annars med minst 4 timmars intervall.

Den rekommenderade dygnsdosen paracetamol för barn är:

- 10-15 mg/kg kroppsvikt var 4:e till 6:e timme, dock högst 4 gånger per dygn.

Dosen bör främst bestämmas utifrån barnets vikt. Åldersintervallen som anges nedan för respektive viktgrupp tjänar endast som vägledning.

Exempel på dosering enligt kroppsvikt och ungefärlig ålder:

| Kroppsvikt | Ålder (ca) | Dos (total dygnsdos) |
|------------|------------|---|
| 5-7 kg | 3-6 mån | 2,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (240 mg) |
| 7-10 kg | 6 mån-1 år | 3,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (336 mg) |
| 10-15 kg | 1-3 år | 5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (480 mg) |
| 15-20 kg | 3-5 år | 7,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (720 mg) |
| 20-25 kg | 5-7 år | 10 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (960 mg) |
| 25-30 kg | 7-9 år | 12,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1200 mg) |
| 30-40 kg | 9-12 år | 15 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1440 mg) |
| ≥ 40 kg | ≥ 12 år | 20 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1920 mg) |

5 ml oral lösning = 120 mg paracetamol.

Patientens vårdnadshavare bör uppmanas att kontakta läkare om hög feber, tecken på infektion eller symtom kvarstår efter mer än 2 dagars behandling.

Nedsatt njurfunktion

Paracetamol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion och vid allvarligt nedsatt njurfunktion rekommenderas förlängt dosintervall. Om kreatininclearance är lägre än 10 ml/min bör intervallet mellan två doser vara minst 8 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Paracetamol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringsätt

För oral användning.

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 per dygn är inte berättigat, förutom i fall av utebliven effekt.

Försiktighet bör iakttas 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 iakttas hos patienter med kronisk alkoholism. I sådant fall ska dosen inte överstiga 2 g per dygn. Alkohol ska inte användas vid behandling med paracetamol.

Patientens vårdnadshavare bör uppmanas att kontakta läkare om hög feber, tecken på infektion eller symtom kvarstår efter mer än 2 dagars behandling.

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 av analgetika kan leda till huvudvärk, trötthet, muskelsmärta, nervositet och autonoma symtom. Dessa utsättningsymtom är övergående inom några dagar. Innan de gått över bör ytterligare intag av analgetika undvikas och inte återupptas utan medicinsk rådgivning.

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

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

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats 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.

Paracetamol Apofri oral lösning innehåller natriummetabisulfit och kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Paracetamol Apofri oral lösning innehåller sorbitol (140 mg/ml). Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Kalorivärde: 2,6 kcal/g sorbitol.

Detta läkemedel innehåller 1,7 mg natrium per ml. Detta innebär att en dos upp till 12,5 ml innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

En dos på 15-20 ml innehåller 25,5-34 mg natrium motsvarande 1,3-1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 7 mg propylenglykol per ml. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Paracetamol metaboliseras i hög utsträckning i levern och kan därför interagera med andra läkemedel som metaboliseras via samma enzymer eller som kan hämma eller inducera dessa metabolismvägar. Kroniskt alkoholintag eller användning av substanser som inducerar leverenzymerna, såsom barbiturater, karbamazepin, fenytoin, rifampicin, isoniazid och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan öka levertoxiciteten för paracetamol genom ökad och snabbare formation av toxiska metaboliter.

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

Salicylamid kan förlänga halveringstiden för paracetamol.

Paracetamol kan minska biotillgängligheten för lamotrigin, p.g.a. möjlig inducering av dess metabolism i levern. Effekten av lamotrigin kan därmed reduceras.

Paracetamol kan signifikant öka halveringstiden för kloramfenikol. Monitorering av plasmanivåerna av kloramfenikol rekommenderas, om paracetamol kombineras med kloramfenikolbehandling via injektion. Absorptions hastigheten 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.

Effekten av antikoagulantia (warfarin och andra kumariner) kan förstärkas genom långvarig användning av paracetamol och därmed öka blödningsrisken. Effekten kan uppkomma redan vid dygnsdoser om 1,5-2 g paracetamol under 5-7 dagar. Enstaka doser har ingen signifikant effekt.

Försiktighet bör iaktas 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.)

Påverkan på laborietester

Paracetamol kan påverka urinsyratester i serum via fosforwolframsyra och blodsockertester via glukos-oxidase-peroxidase.

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 bröstmjolk 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

Detta avsnitt är inte tillämpligt för Paracetamol Apofri oral 24 mg/ml oral lösning, som endast är avsett för användning till barn. Yrsel och synstörningar har dock rapporterats som sällsynta biverkningar för paracetamol. Paracetamol förväntas inte ha någon 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. |
| | Ingen känd frekvens | Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap |
| 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 |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | Sällsynta | |

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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: Lätta analgetika och antipyretika, anilider. ATC-kod: N02BE01

Paracetamol har både analgetiska och antipyretiska egenskaper. Det saknar anti-inflammatorisk effekt. Mekanismen bakom den analgetiska effekten är inte helt känd. Paracetamol kan verka huvudsakligen genom att hämma cyklooxygenas som är ett viktigt enzym i prostaglandinsyntesen. Cyklooxygenas i CNS är mer känsligt för paracetamol än perifert cyklooxygenas och det förklarar varför paracetamol har analgetisk och antipyretisk effekt. Paracetamols antipyretiska effekt uppkommer förmodligen genom att det verkar centralt på hypothalamus värmereglerande centrum.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paracetamol absorberas snabbt och fullständigt efter peroral tillförelse. Maximala plasmakoncentrationen uppnås efter 30 min till 2 timmar.

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 försumbar.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två större metabolismvägar: till glukuronsyra (ca 60 %) och till svavelsyrakonjugat (ca 35 %). Den senare vägen mätas snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre väg katalyseras av cytokrom P450 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 (ca 3 %) och merkaptopursyra. Hos nyfödda och barn under 12 år är formering av svavelsyrakonjugat den huvudsakliga elimineringsvägen och glukuronidering är mindre omfattande än hos vuxna. Total elimination hos barn är jämförbar med den hos vuxna. Omvänt erhålls en ökning av denna toxiska metabolit vid massiv överdosering, trots ökad kapacitet för formering av svavelsyrakonjugat.

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.

Vid njur- eller leverinsuffiäns som följd av överdosering och hos nyfödda är halveringstiden fördröjd. Den maximala effekten är ekvivalent med plasmakoncentrationer. I fall av allvarlig njurinsuffiäns (kreatininclearance < 10 ml/min) är eliminering av paracetamol och dess metaboliter fördröjd. Kapaciteten för konjugering hos äldre är oförändrad.

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

Glycerol
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserad) (E 420)
Povidon K-30
Natriumcitrat
Kaliumsorbit
Citronsyramonohydrat
Natriummetabisulfit (E 223)
Sackarinnatrium
Vatten

Jordgubbssmak:

Naturliga smakämnen
Artificiella smakämnen
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Glasflaska: 4 år
Plastflaska: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska med vitt, barnskyddande skruvlock med adapter för dosmått (Polyeten/Polypropen).
En 10 ml doseringspruta med 0,5 ml gradering medföljer (HPDE/PP).

Förpackningsstorlekar:

60 ml, 100 ml, 120 ml, 150 ml, 200 ml, 300 ml och 1000 ml.

Brun plastflaska (PET) med vitt, barnskyddande skruvlock (polyeten/polypropen).
En 10 ml doseringspruta med 0,5 ml gradering medföljer (polyeten/polystyren).

Förpackningsstorlekar:

60 ml och 100 ml.

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

46405

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2011-10-28

Förnyat godkännande: 2016-10-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-08