

Therimin Skogsbär

M EF

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare

Pulver till oral lösning 500 mg

(Tillhandahålls för närvarande ej) (När pulvret lösts i hett vatten har vätskan en dimmig gul till gröngul färg.)

Analgetikum, antipyretikum

Aktiv substans:

Paracetamol

ATC-kod:

N02BE01

Läkemedel från GlaxoSmithKline Consumer Healthcare omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2016-02-25.

Indikationer

Therimin Skogsbär används för korttidsbehandling av smärta och/eller feber, t.ex. mild till måttlig smärta och feber i samband med förkylning eller influensa, huvudvärk, muskel- och ledvärk, tandvärk och menstruationssmärter.

Produkten rekommenderas till vuxna och ungdomar över 12 år.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot paracetamol eller mot något hjälpämne.

Dosering

Vuxna:

1-2 dospåsar (500 – 1000 mg) löses i varmt vatten var 4-6 timme efter behov, högst 4 gånger per dygn. Maximal dygnsdos är 6 dospåsar (3000 mg paracetamol under 24 timmar). Vanligtvis räcker en dospåse per tillfälle.

Den totala dosen paracetamol skall inte överstiga 60 mg/kg/dag för ungdomar och vuxna som väger under 50 kg.

Barn:

Dosen bestäms med hänsyn till kroppsvikt och ålder. Intervallet för en engångsdos ligger inom 10-15 mg/kg kroppsvikt. Maximal dygnsdos är 60 mg/kg kroppsvikt som total dygnsdos.

- Barn under 12 år: Produkten rekommenderas inte till barn under 12 år.
- Ungdomar mellan 12 – 15 år som väger mellan 41-50 kg: en dospåse per dos, var 4-6 timme efter behov, högst 4 gånger per dygn. Maximal dygnsdos är 4 påsar (2000 mg paracetamol under 24 timmar)
- Ungdomar mellan 16-18 år som väger mer än 50 kg: Se vuxna.

Högre doser än rekommenderat kan orsaka allvarlig leverskada.

Om smärtan förvärras eller håller i sig mer än 5 dagar eller febern förvärras eller håller i sig mer än 3 dagar bör läkare kontaktas.

Nedsatt leverfunktion

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

Njurinsufficiens

Vid njurinsufficiens ska dosen reduceras:

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

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändigt för äldre.

Administreringsätt

Innehållet i 1 eller 2 dospåsar skall lösas i en vanlig mugg hett, men inte kokande, vatten (ca 250 ml). När 2 dospåsar används kan mer vatten sättas till efter smak. Drink när vätskan svalnat till en lämplig temperatur.

Varningar och försiktighet

Paracetamol bör ges med särskild försiktighet till patienter med måttlig till allvarlig njurinsufficiens, vid mild till måttlig hepatocellulär insufficiens (inklusive Gilberts syndrom), allvarlig leverinsufficiens (Child-Pugh >9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, dehydrering, alkoholmissbruk och kronisk malnutrition.

Patienter skall rekommenderas att inte ta några andra paracetamol innehållande produkter samtidigt för att undvika risken för allvarlig leverskada i händelse av överdos.

Alkohol skall inte intas under behandling med paracetamol då samtidig användning kan orsaka leverskador. Paracetamol skall ges med försiktighet till patienter med alkoholberoende.

Information om hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller:

- Aspartam (E591): en fenyylalaninkälla som kan vara skadlig för patienter med fenyylketonuri.
- Natrium 38 mg per dospåse: skall beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.
- Sackaros 5,4 g per dospåse: patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Detta skall beaktas även av patienter med diabetes mellitus.
- Sojalecitin (E322): patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja bör inte använda detta läkemedel.

Effekter på laborietester:

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

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan förstärkas vid regelbunden behandling med paracetamol med ökad risk för blödning. Effekten uppträder redan vid dagliga doser paracetamol om 2000 mg efter 3 dygn.

Enstaka doser paracetamol anses ej ha någon effekt på blödningsbenägenheten. Ökad monitorering av INR-värden skall göras under kombinationen och efter dess avslutande.

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidigt intag av läkemedel som påskyndar magtömningen, såsom metoklopramid eller domperidon, påskyndar absorptionen och insättandet av effekten av paracetamol.

Samtidigt intag av läkemedel som fördröjer magtömningen, kan fördröja absorptionen och insättandet av effekten av paracetamol.

Kolestyramin minskar absorptionen av paracetamol och ska därför inte administreras inom en timme efter administrering av paracetamol för att uppnå maximal analgesisk effekt.

Isoniazid påverkar farmakokinetiken hos paracetamol med möjlig förstärkning av levertoxicitet.

Probenecid reducerar eliminering av paracetamol med en faktor på omkring 2 genom att hämma dess bindning med glukuronsyra. Dosen av paracetamol skall reduceras vid samtidig behandling med probenecid.

Enzyminducerande läkemedel såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin och Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan öka levertoxiciteten hos paracetamol på grund av ökad och snabbare omvandling av toxiska metaboliter. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidiga användning av enzyminducerande läkemedel.

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Därför rekommenderas monitorering av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med paracetamol och injektion av kloramfenikol.

Graviditet

Kategori A.

Det finns inga data som tyder på några negativa effekter på graviditet eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Paracetamol i normala terapeutiska doser kan användas under graviditet efter en risk/nytta bedömning.

Paracetamol ska inte tas under långa perioder, i höga doser eller i kombination med andra läkemedel under graviditet eftersom säkerheten i dessa fall inte fastställts.

Amning

Grupp II.

Paracetamol passerar över i modersmjölk i små mängder men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Paracetamol kan användas under amning.

Trafik

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

Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan inom varje organklass 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 ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$).

Sällsynta (1/1000 - 1/10000)	Blodet och lymfsystemet: Trombocytrubbning, stamcellsruddning, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, hemolytisk anemi, pancytopeni Immunsystemet: Allergier (ej angioödem) Psykiska störningar: Depression, förvirring, hallucinationer Centrala och perifera nervsystemet: Darrningar, huvudvärk Ögon: Synstörningar Hjärtat: Ödem Magtarmkanalen: Blödning, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar Lever och gallvägar: Onormal leverfunktion, leversvikt, levernekros, gulsot. Hud och subkutan vävnad: Pruritus, utslag, svettningar, purpura, angioödem, urtikaria. Allmänna symtom: Yrsel (ej svindel), obehag, feber, sedation
---------------------------------	---

Mycket sällsynta ($<1/10000$)	Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Bronkospasm Lever och gallvägar: Levertoxicitet Allmänna symtom: Överkänslighetsreaktioner (som kräver avbrytande av behandling) Metabolism: Hypoglykemi
------------------------------------	--

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Interstitiell nefrit har rapporterats efter långvarig administrering av hög dos. Några fall av epidermal nekrolys, Steven Johnsons syndrom, erythema multiforme, larynxödem, anafylaktisk chock, anemi, leverförändringar och hepatit, njurförändringar (allvarlig nedsatt njurfunktion, hematuri, anures), påverkan på magtarmkanalen och svindel har rapporterats.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

I en akut överdosering kan paracetamol utöva en hepatotoxisk effekt eller till och med orsaka nekros i levern. Överdoser av paracetamol, inklusive höga totala dosnivåer över en längre period, kan orsaka analgesiskt inducerad nefropati med irreversibel leversvikt. Patienter bör varnas för att ta flera produkter som innehåller paracetamol samtidigt.

Det finns en risk för förgiftning, särskilt hos äldre patienter, hos små barn, hos patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism samt hos patienter med kronisk undernäring. Överdoser av paracetamol är potentiellt dödlig i alla populationer.

Symtom på överdos av paracetamol är blekhet, illamående, kräkningar och aptitlöshet under de första 24 timmarna. Buksmärta kan vara den första indikationen på leverskada, vilket vanligtvis inte uppträder förrän efter 24 till 48 timmar och ibland kan fördröjas upp till 4-6 dagar efter intag. Leverskadan kulminerar i allmänhet efter 72 till 96 timmar. Avvikelse i glukosmetabolism och metabolisk acidosis kan inträffa. Akut njursvikt med akut tubulär nekros kan utvecklas även i frånvaro av allvarlig leverskada. Hjärtarytmier och pankreatit har rapporterats.

Omedelbar behandling är nödvändig för att hantera överdos av paracetamol. Tidig administration av N-acetylcystein intravenöst eller per oralt som en antidot, om befogat ventrikeltömning och/eller administrering av oralt metionin kan ha positiv effekt upp till 48 timmar efter överdosen. Behandling med aktivt kol och monitorering av andning och cirkulation kan vara användbart. Vid kräkningar kan diazepam administreras.

Farmakodynamik

Paracetamol har analgetiska och antipyretiska egenskaper. Det används för att lindra lätt till måttlig smärta och feber. Den primära mekanismen kan vara inhibering av prostaglandinsyntesen. Paracetamol orsakar perifer vasodilatation vilket ger ökat blodflöde i huden, svettningar och värmeförlust.

Den analgesiska effekten börjar inom 30 minuter, maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och durationen är 4-5 timmar. Den antipyretiska effekten börjar inom 30-60 minuter. Maximal febernedsättning noteras efter 2-3 timmar och effekten varar upp till 8 timmar.

I motsats till acetylsalicylsyra ger paracetamol ej upphov till gastrointestinal irritation och tolereras väl av patienter. Paracetamol påverkar vanligtvis ej trombocyttaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Farmakokinetik

Absorption

Paracetamol absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås 30-60 minuter efter intag.

Distribution

Paracetamol distribueras snabbt till alla vävnader. Koncentrationerna är jämförbara i blod, saliv och plasma. Proteinbindningen är låg vid rekommenderad dos.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två huvudsakliga vägar: konjugering med glukuronsyra och svavelsyra. Den senare vägen mätts snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre del katalyseras av cytokrom P450 (mest CYP2E1) och ger upphov till bildning av metaboliten N-acetyl-p-bensokinoneimin, som vid normal användning snabbt detoxifieras av glutation och binds till cystein och merkaptopursyra. Vid massiv 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 glukuronider (60-80 %) och sulfatkonjugater (20-30 %). Mindre än 5 % utsöndras i oförändrad form. Elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar.

Njurinsufficiens

Vid svår njurinsufficiens (kreatininclearance under 10 ml/min) fördröjs elimineringen av paracetamol och dess metaboliter.

Äldre patienter

Konjugeringsförmågan förblir oförändrad.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Överdoserings kan leda till allvarlig levertoxicitet.

Innehåll

En dospåse innehåller 500 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje dospåse innehåller aspartam (E591) 32 mg, natriumcitratdihydrat 162 mg (natrium 38 mg), sukros 5,4 g, sojalecitin (E322).

Hjälpämnen:

Askorbinsyra (C-vitamin)
Kaliumacesulfam
Aspartam (E951)
Kalciumfosfat
Citronsyra
Maltodextrin
Kisel, kollidal, hydratiserad
Natriumcitrat
Sackaros
Kinolingul (E104)
Blåbärsmak (innehåller sojalecitin (E322))
Hallonsmak (innehåller sojalecitin (E322))
Tranbärsmak (innehåller sojalecitin (E322))
Mentolsmak (innehåller sojalecitin (E322))
Smak av grönt te (innehåller sojalecitin (E322))

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för paracetamol är framtagen av företaget GlaxoSmithKline Consumer Healthcare AB för Alvedon®, Alvedon® Dos, Alvedon® forte, Curadon®, Curadon® forte

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Paracetamol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Paracetamol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 0.85 \cdot A \cdot (100 - 98)$$

$$PEC = 1.66 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 651683.31 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS). 85% excreted unchanged or as conjugates with potency assumed equal to parent, based on metabolism data (Reference 4). No metabolism has been assumed in the PEC calculation.

R = 98% removal rate from waste water treatment plant (Reference 9)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green Algae (Scenedesmus subspicatus):

IC50 72h (growth) = 134,000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 201) (Reference 5)

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 9,200 µg/L (OECD 202) (Reference 7)

Zebra Fish (Brachydanio rerio):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 378,000 µg/L (OECD 203) (Reference 5)

Water flea (Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 1,000 µg/L (OECD 211) (Reference 10)

Fathead minnow (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

NOEC (survival) = 460 µg/L (OECD 210) (Reference 11)

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) > 1,000,000 µg/L (OECD 209) (Reference 12)

PNEC = 460/10 = 0.036 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three chronic NOECs.. The NOEC for Fathead minnow (= 460 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 1.66/46 = 0.036, i.e. PEC/PNEC ≤ 1 which justifies the phrase "Use of paracetamol has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Inherent degradability:

99% degradation in 5 days (OECD 302B) (Reference 3)

Simulation studies:

WWTP study:

Biodegradation constant = 58-80 L g⁻¹_{ss} d⁻¹ (Reference 6)

Water-sediment study:

50% (DT50) degradation in 3.10 days (OECD 308) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-life, pH 7 > 1 year (TAD 3.09) (Reference 4)

Photolysis:

No Data

Justification of chosen degradation phrase:

Results of biological degradation: Inherent biodegradation = 99% in 5 days (OECD 302B, IUCLID data set). The substance is inherently biodegradable. The material is expected to be highly removed in wastewater treatment plants, 98% removal (Reference 9). This is supported by a measured biodegradation constant of 58-80 L g⁻¹_{ss} d⁻¹ in a WWTP simulation test (Reference 6). Biodegradation constants greater than 10 are

expected to result in greater than 90% biodegradation. Additionally, a DT50 of 3.1d and a DT90 of 10d was measured (Reference 8) using a water-sediment study (OECD 308) indicating a low potential for persistence. The phrase 'Paracetamol is slowly degraded in the environment' is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow = 0.51 at pH 7 (OECD 107) (Reference 3)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Pow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

85% of the dose is excreted in urine within 24 hrs as free and conjugated paracetamol (Reference 4). For purposes of the risk assessment assume conjugates are converted back into free paracetamol (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Paracetamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1).

Paracetamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on a log Dow < 4.

Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Ziagen (Paracetamol) 300mg Film Coated Tablets. ViiV Healthcare UK Ltd., March 2013.
3. European Chemicals Bureau 2000. IUCLID Dataset Paracetamol.
4. AHFS Drug Information, 2002. American Society of Health-System Pharmacists.
5. Henschel, K., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A. 1997. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 220-225.
6. Joss, A., et al. 2006. Water Research 40, 1686-1696.
7. Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K.D., Winter, A. 1989. Water Research 23, No.4, 495-499.
8. Löffler, D., Rombke, J., Meller, M., Ternes, T. 2005. Environmental Science and Technology 39, 5209-5218.
9. Ternes, T. 1998. Water Research 32, No.11 3245-3260.
10. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.230] 4'-Hydroxyacetanilide: Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under semi-static conditions OECD No. 211, Dated August 11, 2011.
11. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.122] 4'-Hydroxyacetanilide: Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) under flow-through conditions, OECD 210, Dated October 14, 2011.
12. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.790] 4'-Hydroxyacetanilide: Activated sludge respiration inhibition test, OECD # 209, Dated August 8, 2011

Hållbarhet, förvaring och hantering

2 år

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Inga särskilda anvisningar.

När pulvret lösts i hett vatten har vätskan en dimmigt gul till gröngul färg.

Förpackningsinformation

Pulver till oral lösning 500 mg När pulvret lösts i hett vatten har vätskan en dimmigt gul till gröngul färg.

6 styck dospåse, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

10 styck dospåse, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*