

 7. februar 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29896

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Paracetamol "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg paracetamol.

Hjælpestof(fer):

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Hvid, ikke-overtrukket, kapselformet tablet med delekærv, mærket ”B ǀ T” på den ene side og glat på den anden side.

**Bemærk:** Længde, bredde og tykkelse af tabletten er 16,50±0,20 mm, 8,20±0,20 mm og 5,10±0,30 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af mild til moderat smerte og/eller feber.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering:

Kun til oral anvendelse.

Voksne og unge 15 år (> 55 kg kropsvægt)

1 til 2 tabletter (500-1000 mg), op til 6 tabletter (3000 mg) pr. døgn.

Børn og unge op til 15 år

6-9 år: ½ tablet, op til 4-6 gange pr. døgn.

9-12 år: 1 tablet, op til 3-4 gange pr. døgn.

12-15 år: 1 tablet, op til 4-6 gange pr. døgn.

Retningslinjer for brug:

* Paracetamoltabletter er ikke egnet til børn under 6 år.
* Doseringsintervallet bør være mindst 4 timer.
* Må ikke anvendes i kombination med andre paracetamolholdige produkter.
* Den anbefalede dosering må ikke overskrides. Højere doser kan indebære risiko for alvorlig leverskade (se pkt. 4.4 og 4.9).
* Den laveste dosering og frekvens er beregnet til børn i den nedre grænse for den relevante aldersgruppe.
* Afhængigt af indtræden af ​​symptomer (feber og smerte) er gentagen administration tilladt.
* Hvis der er smerter eller forværring af smerte efter mere end 5 dages brug eller feber i mere end 3 dage, eller hvis andre symptomer opstår, bør behandlingen seponeres, og en læge bør konsulteres.
* Indtagelse af paracetamol sammen med mad og drikke påvirker ikke effekten af ​​lægemidlet.
* I tilfælde af nyreinsufficiens (nyresvigt) bør dosis reduceres:

|  |  |
| --- | --- |
| Glomerulær filtrationshastighed | Dosis |
| 10 – 50 ml/min | 500 mg hver 6. time |
| < 10 ml/min | 500 mg hver 8. time |

* Hos patienter med nedsat leverfunktion eller Gilberts syndrom skal dosis reduceres eller dosisintervallet forlænges.
* Den daglige effektive dosis bør ikke overstige 60 mg/kg/dag. I følgende situationer skal den daglige dosis ikke overstige 2 g/dag:
* Voksne, som vejer mindre end 50 kg
* Mild til moderat leverinsufficiens, Gilberts syndrom (familiær ikke-hæmolytisk gulsot)
* Dehydrering
* Kronisk underernæring

Administration:

Tabletten skal synkes med en stor mængde vand eller, hvis det ønskes, opløses i rigeligt vand, som skal omrøres grundigt før det drikkes.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for paracetamol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 Anvendelse til børn under 6 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Længerevarende eller hyppig brug frarådes.

Patienten informeres om ikke samtidig at indtage andre lægemidler, der indeholder paracetamol.

Indtagelse af adskillige daglige doser på én gang eller overdosering kan forårsage alvorlig leverskade. I sådanne tilfælde bør der søges omgående lægehjælp, også selvom patienten føler sig veltilpas, på grund af risikoen for irreversible leverskader (se pkt. 4.9). Hos unge, der behandles med 60 mg/kg paracetamol daglig, kan samtidig anvendelse af et andet antipyretikum kun berettiges ved udebleven effekt.

Der bør udvises forsigtighed ved indgift af paracetamol til patienter med svær nyre- eller leverinsufficiens (Child-Pugh > 9), mild til moderat nedsat leverfunktion (inkl. Gilbert syndrom), akut hepatitis, samtidig administration af lægemidler, der påvirker leverfunktionen, glucose-6-phosphatedehyrogenase mangel, hæmolytisk anæmi, alkoholmisbrug, kronisk dehydrering og underernæring.

Risikoen for overdosis er større hos patienter med ikke-cirrotiske alkoholbetingede leversygdomme. Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af kronisk alkoholisme. Alkohol bør ikke indtages under behandling med paracetamol. Den daglige dosis bør i sådanne tilfælde ikke overskride 2 gram.

I tilfælde af høj feber, tegn på sekundær infektion eller vedvarende symptomer udover 3 dage bør behandlingen reevalueres.

Længerevarende behandling (> 3 måneder) med analgetika med anvendelse hver dag eller hyppigere kan føre til hovedpine eller forværring af hovedpine. Hovedpine, der skyldes overforbrug af analgetika (MOH - medicinoverforbrugshovedpine), bør ikke behandles ved at øge dosis. I sådanne tilfælde skal analgetika tages i samråd med en læge.

Der bør udvises forsigtighed hos astmapatienter, der er følsomme over for acetylsalicylsyre, idet der er rapporteret milde reaktioner med bronkospasme og paracetamol (krydsreaktion).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Metoclopramid og domperidon kan øge absorptionshastigheden af paracetamol og absorption kan reduceres af colestyramin. Den antikoagulative effekt af warfarin og andre coumariner kan øges ved langvarigt daglig indtag af paracetamol med øget risiko for blødninger. Lejlighedsvis indtag har ingen signifikant effekt.

 Paracetamol metaboliseres i stor udstrækning i leveren og kan derfor interagere med andre lægemidler, som har samme metaboliseringsvej, eller som kan hæmme eller inducere sådanne metaboliseringsveje. Kronisk alkoholindtag eller anvendelse af andre stoffer, som kan inducere leverenzymer, f.eks. rifampicin, barbiturater, nogle antiepileptika (f.eks. carbamazepin, fenytoin, fenobarbital, pirimidon) og prikbladet perikum (Hypericum perforatum), kan øge paracetamols levertoksicitet på grund af øget og hurtigere dannelse af toksiske metabolitter. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig indgift af enzyminducerende stoffer.

 Probenecid hæmmer bindingen af paracetamol til glucuronsyre, da probenecid næsten halverer clearance af paracetamol. Ved samtidig behandling med probenecid bør der overvejes dosisreduktion.

 Paracetamol kan øge plasmakoncentrationen for kloramfenikol.

 Ved vedvarende samtidig brug af paracetamol og zidovudin forekommer der ofte neutropeni, sandsynligvis på grund af zidovudins reducerende metabolisme.

 Salicylamid kan øge eliminationshalveringstiden af paracetamol.

 Ved at hæmme paracetamols metabolisme i leveren reducerer isoniazid paracetamols clearance, med mulig forstærkning af virkning og/eller toksicitet.

 Paracetamol kan nedsætte biotilgængeligheden af lamotrigin, med mulig nedsat effekt, på grund af mulig induktion af dens metabolisme i leveren.

 Interferens med laboratorieprøver

 Paracetamol kan påvirke test for urinsyre og test for blodsukker (glucose-oxydase-peroxydase).

**4.6 Graviditet og amning**

 Fertilitet:

 Der er ingen kendte skadelige virkninger på fertilitet ved normal brug af paracetamol.

 Graviditet:

 En stor mængde data for gravide kvinder peger hverken på risiko for misdannelser eller toksicitet hos fosteret/den nyfødte. Epidemiologiske studier af den neurologiske udvikling hos børn, der eksponeres for paracetamol i uterus, viser inkonklusive resultater. Paracetamol kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk indiceret, men bør tages i den laveste effektive dosis, så kort tid som muligt og med lavest mulige hyppighed.

 Amning:

 Paracetamol udskilles i modermælk, men ikke i en klinisk signifikant mængde. Der er ikke rapporteret bivirkninger hos spædbørn. Paracetamol kan anvendes af ammende kvinder, så længe den anbefalede dosis ikke overskrides. Der bør udvises forsigtighed ved længerevarende brug.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Paracetamol "Accord" 500 mg tabletter påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I terapeutiske doser er der kun få bivirkninger.

Bivirkningernes hyppighed klassificeres som følger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkninger**  |
| **Blod- og lymfesystem**  | Sjælden | Agranulocytose (langvarig brug), trombocytopeni, trombocytopenisk purpura, leukopeni, hæmolytisk anæmi, Blodpladesygdomme, stamcellesygdomme.  |
| Meget sjælden | Pancytopeni |
| **Immunsystemet**  | Sjælden  | Overfølsomhed (undtaget angioødem).  |
| Meget sjælden | Overfølsomhed (angioødem, åndedrætsbesvær, hyperhidrose, kvalme, hypotension, chok, anafylaktisk reaktion), som kræver afbrydelse af behandlingen |
| **Metabolisme og ernæring**  | Meget sjælden | Hypoglykæmi |
| **Psykiske forstyrrelser**  | Sjælden  | Depression (ikke specificeret), forvirring, hallucinationer.  |
| **Nervesystemet**  | Sjælden | Tremor (ikke specificeret), hovedpine (ikke specificeret). |
| **Øjne** | Sjælden | Unormalt syn.  |
| **Hjerte**  | Sjælden | Ødem. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget sjælden | Bronkospasmer hos patienter, der er følsomme over for aspirin og andre NSAID. |
| **Mave-tarmkanalen** | Sjælden | Hæmoragi (ikke specificeret), abdominalsmerter (ikke specificeret), diarré (ikke specificeret), kvalme, opkastning.  |
| **Lever og galdeveje** | Sjælden | Unormal leverfunktion, leversvigt, hepatisk nekrose, gulsot.  |
| Meget sjælden  | Hepatotoksicitet. |
| Administration af 6 gram paracetamol kan allerede føre til leverskade (hos børn: over 140 mg/kg); højere doser forårsager uoprettelige hepatisk nekrose. |
| **Hud og subkutane væv**  | Sjælden  | Pruritus, udslæt, svedtendens, purpura, angioødem, urticaria.  |
| Meget sjælden | Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner |
| Ikke kendt | Akut generaliseret exanthemateus pustulose, toksisk nekrolyse, lægemiddelinduceret dermatose, Stevens-Johnsons-syndrom |
| **Nyrer og urinveje**  | Meget sjælden | Steril pyuri (uklar urin) og renale bivirkninger (svært nedsat nyrefunktion, interstitiel nefrit, hæmaturi, anurese)  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  | Sjælden | Svimmelhed (undtagen vertigo), utilpashed, pyreksi, sedation, lægemiddelinteraktion (ikke specificeret).  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer**  | Sjælden | Overdosering og forgiftning |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 For paracetamol er der risiko for forgiftning, især hos ældre, små børn, patienter med leversygdomme, ved kronisk alkoholisme, patienter med kronisk fejlernæring og patienter, som anvender enzyminducerende stoffer. Overdosering kan være dødelig.

 Der er risiko for leverskader hos voksne, der har taget 6 g paracetamol eller mere, især hvis patienten har risikofaktorer (se nedenfor).

 Risikofaktorer:

 Hvis patienten

* Er i langtidsbehandling med carbamazepin, phenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, perikon eller andre lægemidler, der inducerer leverenzymer.

 Eller

* Jævnligt indtager alkohol over anbefalede mængder.

 Eller

* Sandsynligvis har lavt gluthationindhold pga. f.eks. spiseforstyrrelser, cystisk fibrose, HIV-infektion, sult, kakeksi.

 Symptomer:

 Akut paracetamolforgiftning kan udvikles i flere faser.

 Symptomerne på paracetamoloverdosering i de første to dage er kvalme, opkastning, anoreksi, bleghed og mavesmerter. Let forgiftning er begrænset til disse symptomer.

 Når forgiftning er mere alvorlig, ses der subkliniske symptomer som forhøjede leverenzymer. Fra 2 til 4 dage efter eksponering manifesteres kliniske symptomer på leverskader, såsom smertefuld hepatomegali, gulsot, encefalopati, koma og forstyrret blodgennemstrømning (blodpropper), alle sekundære til leverinsufficiens.

 Der ses sjældent utilstrækkelig nyrefunktion (tubulus nekrose). Alvorlig forgiftning kan resultere i, at der forekommer metabolisk acidose.

 Behandling:

 Lokale retningslinjer for behandling af paracetamoloverdosering bør følges.

 Umiddelbart efter indtagelse af en paracetamoloverdosis, der muligvis kan føre til alvorlig forgiftning, kan absorption reducerende terapi anvendes, f.eks. ventrikelskylning inden for en time efter indtagelsen eller administration af aktivt kul.

 N-acetylcystein (NAC) kan administreres som antidot. Ved administration af NAC og yderligere behandling bør koncentrationen af paracetamol i blodet bestemmes. Generelt er intravenøs administration af NAC at foretrække og bør fortsættes, indtil paracetamol er ikke længere påviselig. Det er vigtigt at indse, at indtagelse af NAC op til 36 timer efter indtagelse kan forbedre prognosen. Oral administration af NAC bør ikke kombineres med oral aktivt kul.

 Der bør foretages levertest ved behandlingsstart, og dette bør gentages én gang i døgnet. I de fleste tilfælde bliver levertransaminaserne normale inden for to uger efter indtagelse af overdosering med fuld rekonvalescens af leverfunktionen. I sjældne tilfælde kan det være nødvendigt med levertransplantation.

**4.10 Udlevering**

HX18: Pakninger indeholdende højst 10 stk.

HA18: Pakninger indeholdende højst 20 stk.

B: Ingen øvre grænse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 02 BE 01. Andre analgetika og antipyretika, anilider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Paracetamol er et effektivt antipyretisk og analgetisk middel. Det har imidlertid ingen antiinflammatorisk virkning.

Paracetamols væsentligste virkning er hæmning af cyclooxygenase, et enzym der er vigtigt for prostaglandinsyntesen. Cyclooxygenase i centralnervesystemet er mere følsomt over for paracetamol end perifer cyclooxygenase, og dette forklarer, hvorfor paracetamol har antipyretisk og analgetisk virkning uden at have en udtalt perifer antiinflammatorisk effekt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgift absorberes paracetamol hurtigt og næsten fuldstændigt. Maksimal plasmakoncentration nås inden for 30 minutter til 2 timer.

Fordeling

Paracetamol distribueres hurtigt i alt væv. Koncentrationerne er sammenlignelige i blod, spyt og plasma.

Paracetamols distributionsvolumen er ca. 1 l/kg kropsvægt. Ved terapeutiske doser er proteinbindingen ubetydelig.

Metabolisme

Hos voksne konjugeres paracetamol i leveren med glucuronsyre (~60 %) og sulfat (~35 %). Sidstnævnte eliminationsvej bliver nemt mættet ved doser, der er højere end den terapeutiske dosis. En mindre vej, der katalyseres af cytochrom P450, resulterer i dannelsen af en intermediær reagens (N-acetyl-p-benzoquinonimin), som ved normal brug hurtigt detoxificeres af glutathion og elimineres i urin efter konjugering med cystein (~3 %) og mercaptopurinsyre.

Hos nyfødte og børn <12 år er sulfatkonjugering den primære eliminationsvej, og glukuronidering er mindre end hos voksne. Den totale elimination hos børn svarer til den set hos voksne på grund af en øget sulfatkonjugeringskapacitet.

Elimination

Paracetamol udskilles primært i urinen. 90 % af den indtagne dosis elimineres via nyrerne indenfor 24 timer, fortrinsvis som glucoronid- (60-80 %) og sulfatkonjugater (20-30 %). Mindre end 5 % elimineres uændret. Eliminationshalveringstiden er cirka 2 timer.

I tilfælde af nedsat nyre- eller leverfunktion, ved overdosering, og hos nyfødte er paracetamols halveringstid forlænget. Maksimal effekt svarer til plasmakoncentrationen. Hos ældre patienter er konjugeringskapaciteten ikke modificeret.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der blev kun observeret virkning i ikke-kliniske forsøg ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans ved klinisk brug. Dyreforsøg har ikke påvist teratogent toksicitet.

Der foreligger ikke konventionelle studier, hvor man har anvendt aktuelt anerkendte standarder for evaluering af reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse,

Gelatine (E441),

Silica, kolloid vandfri (E551),

Talkum (E553B),

Natriumstivelsesglycolat (Type A) (E468),

Magnesiumstearat (E572)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Paracetamol "Accord" 500 mg tabletter er pakket i PVC-ALU blisterpakninger med 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50, 56, 60, 100 og 300 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 56389

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 23. marts 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. februar 2020