

 6. juli 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol "Krka", tabletter**

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

31523

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paracetamol "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

Hver tablet indeholder 500 mg paracetamol.

1.000 mg

Hver tablet indeholder 1.000 mg paracetamol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

500 mg

Hvid, aflang tablet, præget med "500" på den ene side og glat på den anden side (17,5 mm lang×7,3 mm×5,7 mm tyk).

1.000 mg

Hvid til råhvid, aflang tablet, med delekærv præget mellem "10" og "00" på den ene side og delekærv mellem "PA" og "RA" på den anden side (21,4 mm lang×9,0 mm×6,9 mm tyk).

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af svage til moderate smerter og feber.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Paracetamol bør anvendes ved den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt. Den maksimale daglige dosis må ikke overskrides.

*Voksne og unge på 16 år eller derover (legemsvægt ≥ 55 kg)*

500-1.000 mg 3-4 gange daglig, men højst 4 g pr. døgn. I individuelle tilfælde kan 500 mg 3-4 gange daglig være tilstrækkeligt. Dosisintervallet bør være minimum 4 timer.

*Pædiatrisk population*

Børn mellem 9-12 år (legemsvægt 30-40 kg) 500 mg op til 3 gange daglig.

Børn mellem 12-15 år (legemsvægt 40-55 kg) 500 mg op til 4 gange daglig.

Doser afhænger af legemsvægt og alder. Anbefalet enkeltdosis er 15 mg/kg legemsvægt. Den maksimale daglige dosis til patienter, der vejer mindre end 50 kg, er 60 mg/kg legemsvægt/dag. Dosisintervallet bør være minimum 4 timer.

Paracetamol "Krka" er ikke beregnet til børn under 9 år.

*Patienter med nyreinsufficiens*

Lægemidlet bør anvendes med for forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens.

I tilfælde af moderat og svær nyreinsufficiens bør dosis justeres:

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

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Lægemidlet bør anvendes med forsigtighed til patienter med hepatisk dysfunktion (se pkt. 4.4). Hos patienter med nedsat leverfunktion bør der anvendes lavere dosis eller dosisintervallet bør forlænges.

Den daglige dosis bør ikke overstige 2 g i følgende situationer:

* leverinsufficiens,
* Gilberts syndrom (arvelig, ikke-hæmolytisk ikterus),
* kronisk alkoholindtag.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos ældre patienter.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne synkes sammen med en tilstrækkelig mængde vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienterne bør rådes til ikke samtidig at indtage andre lægemidler, der indeholder paracetamol. Samtidig brug af andre lægemidler, der indeholder paracetamol, kan føre til overdosering.

Overdosering med paracetamol kan medføre leversvigt, som kan resultere i levertransplantation eller død. Behandling med antidot bør gives hurtigst muligt (se pkt. 4.9).

En underliggende leversygdom kan øge risikoen for paracetamol-relateret leverskade. Patienter, der er diagnosticeret med lever- eller nyreinsufficiens, skal søge lægehjælp før de anvender paracetamol, og fordele og risici skal overvejes nøje.

Tilfælde af nedsat leverfunktion/leversvigt ved maksimale terapeutiske doser af paracetamol er rapporteret hos patienter med underskud af glutathion, såsom hos patienter, der er kraftigt fejlernærede, har anoreksi, lavt BMI, er kroniske alkoholmisbrugere eller har sepsis. Hos sådanne patienter frarådes vedvarende brug og maksimale doser på grund af risiko for toksiske leverreaktioner, og paracetamol bør anvendes ved den laveste effektive dosis.

Hos patienter med underskud af glutathion kan brugen af paracetamol øge risikoen for metabolisk acidose.

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

Forsigtighed tilrådes, når paracetamol gives samtidigt med flucloxacillin på grund af den

forhøjede risiko for metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA), særligt for patienter med svært nedsat nyrefunktion, sepsis, fejlernæring og andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), så vel som for dem, der anvender maksimale daglige doser af paracetamol. Tæt monitorering anbefales herunder måling af

5-oxoprolin i urinen.

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, bør hovedpinebehandlingen seponeres i samråd med en læge. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende lægemidler.

Generelt kan vedvarende brug af analgetika, specielt i kombination med andre analgetiske lægemiddelstoffer, føre til vedvarende nyreskade med risiko for nyresvigt (analgetisk nefropati).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre en 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Metoclopramid og domperidon kan øge absorptionshastigheden af paracetamol.

Colestyramin nedsætter absorptionen af paracetamol. Paracetamol bør administreres mindst 1 time før eller 4-6 timer efter colestyramin.

Lægemidler med enzyminducerende effekt (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, prikbladet perikum) nedsætter biotilgængeligheden af paracetamol gennem en øget glucoronidering, og risikoen for levertoksicitet forøges.

Probenecid reducerer clearance af paracetamol med næsten 50 %. Derfor kan dosis af paracetamol halveres ved samtidig behandling.

Paracetamol kan påvirke plasmakoncentrationen af chloramphenicol. Det anbefales at overvåge plasmaniveauet af chloramphenicol, hvis paracetamol kombineres med injektionsbehandling med chloramphenicol.

Den antikoagulative effekt af warfarin og andre coumariner kan øges ved langvarigt, regelmæssigt, daglig indtag af paracetamol. Dette fører til øget risiko for blødninger. Lejlighedsvis indtag har ingen signifikant effekt.

Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med flucloxacillin, idet

samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap, særligt hos

patienter med risikofaktorer (se afsnit 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke blevet fastslået en skadelig virkning på fertiliteten.

Graviditet

Epidemiologiske studier af den neurologiske udvikling hos børn, der eksponeres for paracetamol *in utero*, viste ikke endegyldige 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. I tvivlstilfælde bør lægen konsulteres.

Amning

Der kan anvendes terapeutiske doser af dette lægemiddel under amning. Paracetamol udskilles i modermælk, men ikke i klinisk signifikante mængder ved anbefalede doser. I henhold til tilgængelig, publiceret data er amning ikke kontraindiceret.

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

Ikke mærkning.

Paracetamol "Krka" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er generelt sjældne. De hyppigste bivirkninger er urticaria og forøget levertransaminase, hvilket ses hos 0,01 %-0,1 % af behandlede patienter.

Bivirkninger, der kan forekomme under behandlingen med paracetamol, er angivet ved brug af følgende klassifikation og hyppighed:

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)

Blod og lymfesystem

Meget sjælden: Agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, hæmolytisk anæmi.

Immunsystemet

Meget sjælden: Anafylaksi, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Bronkospasme (analgetisk astma) hos patienter, der er sensitive over for aspirin og NSAID.

Nyrer og urinveje

Meget sjælden: Ved langtidsbehandling kan muligheden for nyreskade ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Hud og subkutane væv

Sjælden: Urticaria.

Meget sjælden: Angioødem, allergisk dermatitis (overfølsomhedsreaktioner inklusive hududslæt).

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner.

Lever og galdeveje

Sjælden: Forhøjede levertransaminaser.

Meget sjælden: Hepatisk dysfunktion.

Undersøgelser

Sjælden: Forhøjet serumkreatimin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner 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**

Der er risiko for forgiftning, særligt hos ældre patienter, hos små børn, hos patienter med leversygdomme, ved kronisk alkoholisme, hos patienter med kronisk fejlernæring, hos patienter med underskud af glutathion, såsom ved sepsis og patienter, som anvender enzyminducerende stoffer.

En overdosis på > 6 g paracetamol som enkeltdosis hos voksne eller > 125 mg/kg kropsvægt som enkeltdosis hos børn kan forårsage leversvigt, der kan kræve levertransplantation eller medføre død. Ligeledes kan en overdosis af paracetamol på grund af høje samlede dosisniveauer over en periode forårsage irreversibelt leversvigt. Akut pankreatitis er observeret, ofte med hepatisk dysfunktion og levertoksicitet.

Symptomer

Erfaringer ved overdosering indikerer, at kliniske tegn på leverskade normalt opstår 24‑48 timer efter indtagelse og har peaket inden for 4‑6 dage.

Symptomerne på paracetamol-overdosis er kvalme, opkastning, anoreksi, bleghed og mavesmerter. Symptomerne forekommer normalt inden for 24 timer efter indtagelse. Mavesmerter kan være det første symptom på leverskade, hvilket normalt ikke ses før efter 24 til 48 timer, og kan nogle gange være forsinket op til 4 til 6 dage efter indtagelse. Leverskaden er generelt maksimal 72 til 96 timer efter indtagelse, men kan fortsætte, hvis adækvat behandling ikke initieres (se nedenfor). Abnorm glucosemetabolisme og metabolisk acidose kan forekomme. Akut nyresvigt med akut tubulær nekrose kan udvikles selv i fravær af alvorlig leverskade. Hjertearytmi er blevet rapporteret.

Behandling

* Øjeblikkelig hospitalsindlæggelse.
* Efter en overdosis bør der tages en blodprøve for at bestemme paracetamolkoncentrationen i plasma så hurtigt som muligt, før behandling startes.
* Hurtig fjernelse af det indtagne præparat ved hjælp af maveskylning efterfulgt af indgift af aktivt kul (adsorbans) og natriumsulfat (laksantia).
* Behandlingen omfatter administration af antidoten N-acetylcystein (NAC) enten intravenøst eller oralt, og om muligt før der er gået 10 timer efter indtag. NAC kan også give en vis beskyttende effekt, selv efter 10 timer, men i sådanne tilfælde gives der længevarende behandling.
* Symptomatisk behandling.

Vejrtrækning og cirkulation skal overvåges ved sværere forgiftninger. I tilfælde af kramper kan diazepam administreres.

I alle tilfælde af formodet eller erkendt overdosering med paracetamol er det vigtigt at overvåge leverparametre, koagulationsparametre, nyreparametre, elektrolytter, hæmatologi, syre-base-status og hjertekardiogram (EKG). Gentagelse af disse undersøgelser bør følge gældende retningslinjer og i øvrigt i henhold til patientens anamnestiske oplysninger og kliniske status.

**4.10 Udlevering**

500 mg

HX18: Pakninger indeholdende højst 10 stk.

HA18: Pakninger indeholdende højst 20 stk.

B: Ingen øvre grænse.

1000 mg

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Paracetamol er et antipyretika og analgetika. Paracetamol forårsager antipyrese ved at virke på varmereguleringscentret i hypothalamus og analgesi ved at hæve smertetærsklen. Paracetamol har analgetisk og antipyretisk virkning, der ligner aspirins, men det har ingen brugbare antiinflammatoriske egenskaber.

Paracetamol producerer dets analgetiske virkning fra hæmning af prostaglandinsyntese. Prostaglandiner synes at sensibilisere smertereceptorerne over for mekanisk stimulation eller over for andre kemiske mediatorer. Paracetamol sænker kropstemperaturen hos patienter med feber, men sænker sjældent den normale kropstemperatur. Dette skyldes igen hæmningen af syntese og frigivelse af prostaglandiner. Lægemidlet virker også på hypothalamus for at producere antipyrese: varmeafledningen øges som resultat af vasodilation og øget perifer blodgennemstrømning.

Paracetamol tolereres generelt godt af patienter, der er overfølsomme over for acetylsalicylsyre.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Fordeling

Paracetamols fordelingsvolumen er ca. 1 l/kg kropsvægt. Ved terapeutiske doser er plasmaproteinbindingen ubetydelig.

Biotransformation

Hos voksne konjugeres paracetamol i leveren med glucuronsyre (ca. 60 %), sulfat (ca. 35 %) og cystein (ca. 3 %). Hos nyfødte og børn < 12 år er sulfatkonjugering den primære elimineringsvej, og glucuronidering er mindre end hos voksne. Den totale eliminering hos børn svarer til den set hos voksne, på grund af en øget sulfatkonjugeringskapacitet.

Elimination

Paracetamol udskilles i urinen, fortrinsvis som glucoronid (60‑80 %) og sulfatkonjugater (20‑30 %). Omkring 5 % elimineres uændret. Eliminationshalveringstiden varierer fra 1 til 4 timer. I tilfælde af svær nyreinsufficiens (kreatininclearance mindre end 10 ml/min) er eliminationen af paracetamol og dets metabolitter forsinket. Konjugeringskapaciteten hos ældre patienter er uforandret.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle studier, der anvender de aktuelt accepterede standarder til vurdering af toksicitet ved reproduktion og udvikling, er ikke tilgængelige.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon

Delvist pregelatineret majsstivelse

Stearinsyre

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

500 mg

*Blister (klar, gennemsigtig PVC/Alu-folie), i en æske*

Pakningsstørrelser: 10, 12, 20, 30, 50, 60, 100, 105 og 120 stk.

*Blister (hvid, uigennemsigtig PVC/Alu-folie), i en æske*

Pakningsstørrelser: 10, 12, 20, 30, 50, 60, 100, 105 og 120 stk.

*Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med et børnesikret, hvidt PP-låg, i en æske*

Pakningsstørrelser: 100 og 105 stk.

1.000 mg

*Blister (klar, gennemsigtig PVC/Alu-folie), i en æske*

Pakningsstørrelser: 8, 10, 15, 16, 18, 20, 30, 32, 40, 50, 60, 90, 100 og 105 stk.

*Blister (uigennemsigtig PVC/Alu-folie), i en æske*

Pakningsstørrelser: 8, 10, 15, 16, 18, 20, 30, 32, 40, 50, 60, 90, 100 og 105 stk.

*Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med et børnesikret, hvidt PP-låg, i en æske*

Pakningsstørrelser: 100 og 105 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

500 mg: 62345

1.000 mg: 62346

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. juli 2022