

8. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol "Nutra Essential", tabletter**

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

30500

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paracetamol "Nutra Essential"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg paracetamol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, aflange, bikonvekse tabletter med delekærv.

Tabletten måler 18,6 mm (længde)×8,4 mm (bredde).

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af smertefulde og/eller febrile tilstande, såsom mild til moderat smerte og feber i forbindelse med forkølelse og influenza, hovedpine, muskelsmerter og tandpine.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

1-2 tabletter fire gange om dagen. Doserne skal tages med mindst 4 timers mellemrum.

Doseringen må ikke overstige 4 g (8 tabletter) i døgnet.

Pædiatrisk population

**De vægtbaserede doser skal overholdes.**

Barnets alder i forhold til vægt er kun vejledende.

Den anbefalede daglige dosis af paracetamol er cirka 60 mg/kg/dag, som fordeles på 4 eller 6 daglige doser, dvs. 15 mg/kg hver 6. time.

*Børn 7-10 år (25-32 kg)*

½-1 tablet efter behov op til 4 gange daglig

*Børn 10-12 år (32-40 kg)*

1 tablet efter behov op til 4 gange daglig

*Unge 12-15 år (41-50 kg)*

1-1 ½ tablet efter behov op til 4 gange daglig

*Unge 16-18 år (> 50 kg)*

Som voksne.

Nedsat nyrefunktion

Når paracetamol gives til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales det at reducere dosis og øge minimum intervallet mellem hver administration til mindst 6 timer.

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

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med nedsat leverfunktion eller Gilberts syndrom kan det være nødvendigt at reducere dosis eller forlænge dosisintervallet.

**Den daglige dosis bør ikke overstige 2 g/dag, medmindre lægen har anvist det.**

Ældre

Erfaring har vist, at den normale dosis til voksne er velegnet. Hos svage, immobile ældre kan det dog være hensigtsmæssigt at reducere dosis eller dosisintervallet (se pkt. 4.4).

Den laveste, effektive dosis bør anvendes.

**Administration**

Oral.

Tabletterne kan synkes med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over paracetamol, propacetamolhydrochlorid (pro-drug af paracetamol) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Indeholder paracetamol.

Må ikke bruges sammen med andre lægemidler, der indeholder paracetamol.

Samtidig brug af andre lægemidler med paracetamol kan resultere i en overdosis.

Overdosering af paracetamol kan forårsage leversvigt, som kan medføre levertransplantation eller død.

Den angivne dosis må ikke overskrides.

Den maksimale, daglige paracetamoldosis (4 g/dag) må ikke overskrides.

Indtagelse af større doser paracetamol kan føre til leverskade hos patienter med risikofaktorer, herunder:

- regelmæssig indtagelse af store mængder alkohol

- tilstande med glutathiondepletering, f.eks. spiseforstyrrelser eller underernæring

- samtidig langvarig behandling med lægemidler, der inducerer leverenzymer, såsom carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin eller perikon (se pkt. 4.5).

Den daglige dosis bør ikke overstige 60 mg/kg/dag (højst 2 g/dag) i følgende situationer:

- mild til moderat leverinsufficiens, Gilberts syndrom (familiær, ikke-hæmolytisk gulsot)

- dehydrering

- kronisk underernæring

- kronisk alkoholisme

- vægt under 50 kg

Paracetamol bør administreres med forsigtighed i følgende situationer:

* Leverinsufficiens
* Kronisk alkoholisme
* Nyreinsufficiens (GFR ≤ 50 ml/min.)
* Gilberts syndrom (familiær, ikke-hæmolytisk gulsot)
* Samtidig behandling med lægemidler, der påvirker leverfunktionen
* Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel
* Hæmolytisk anæmi
* Glutathionmangel
* Dehydrering
* Kronisk underernæring
* Vægt under 50 kg
* Ældre
* Hjerte- eller lungesygdomme
* Astmapatienter, der er følsomme over for acetylsalicylsyre

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.

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i forbindelse med paracetamol (se pkt. 4.8). Disse alvorlige overfølsomhedsreaktioner er potentielt livstruende. Paracetamol bør seponeres ved første fremkomst af hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på overfølsomhed.

Den kliniske situation skal revurderes i tilfælde af vedvarende smerter i mere end 5 dage eller feber i mere end 3 dage eller ved fremkomst eller forværring af andre symptomer.

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

Farmakodynamiske interaktioner

Regelmæssig brug af paracetamol kan forstærke den antikoagulerende virkning af warfarin og andre coumariner og øge risikoen for blødning. Denne virkning kan allerede indtræde efter 3 dage med daglige doser på 2.000 mg. Lejlighedsvise doser har ingen betydelig indvirkning på blødningstendensen. INR-værdierne bør kontrolleres oftere under og efter samtidig behandling.

Farmakokinetiske interaktioner

Samtidig indtagelse af lægemidler, der fremmer mavetømningen, såsom metoclopramid eller domperidon, fremmer absorptionen af paracetamol, så virkningen indtræder hurtigere.

Samtidig indtagelse af lægemidler, der sinker mavetømningen (såsom exenatid), kan sinke absorptionen af paracetamol, så virkningen er længere om at indtræde.

Cholestyramin reducerer absorptionen af paracetamol. For at opnå maksimal analgetisk virkning bør der ikke administreres cholestyramin i den første time efter administration af paracetamol.

Isoniazid påvirker farmakokinetikken af paracetamol med potentielt øget levertoksicitet til følge.

Probenecid hæmmer paracetamols binding til glukuronsyre, hvilket bevirker, at paracetamols clearance reduceres med en faktor på cirka 2. Hos patienter i samtidig behandling med probenecid bør paracetamoldosis reduceres.

Brug af lægemidler, der inducerer leverenzymer, såsom carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*), kan øge paracetamols hepatotoksicitet som følge af øget og hurtigere dannelse af toksiske metabolitter. Der bør derfor udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig brug af enzyminducerende lægemidler.

Paracetamol kan påvirke chloramphenicols farmakokinetik. Det anbefales at monitorere plasmaniveauet af chloramphenicol i tilfælde af samtidig behandling med paracetamol og chloramphenicol-injektioner.

Virkningen af diuretika kan være nedsat, da paracetamol kan reducere den renale prostaglandinudskillelse og plasmareninaktiviteten.

Paracetamol reducerer lamotrigins areal under kurven (20 %) og halveringstid (15 %) med mulig hæmning af dets virkning som følge af mulig induktion af dets hepatiske metabolisme.

Propanolol hæmmer det enzymsystem, som er ansvarligt for glukuronidering og oxidering af paracetamol. Det kan derfor øge paracetamols virkning.

Ethylalkohol forstærker paracetamols toksicitet ved mulig induktion af den hepatiske produktion af hepatotoksiske paracetamolmetabolitter (se pkt. 4.4).

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).

Interferens med screening

Paracetamol kan påvirke resultaterne af urinsyre- og glucoseanalyser.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data fra anvendelse af paracetamol hos et stort antal gravide kvinder indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. 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 det bør anvendes i den laveste effektive dosis i kortest mulig tid og med laveste mulige hyppighed.

Amning

Selvom der er målt maksimale koncentrationer på 10 til 15 g/ml (66,2 til 99,3 mol/l) 1 til 2 timer efter administration af en enkeltdosis på 650 mg hos moderen, blev der ikke fundet paracetamol eller metabolitter deraf i det ammede spædbarns urin. Halveringstiden i modermælk er 1,35 til 3,5 timer. Der er ikke rapporteret om bivirkninger hos børn. Paracetamol kan anvendes hos kvinder, der ammer, men den anbefalede dosis må ikke overskrides. Der skal udvises forsigtighed i tilfælde af langvarig brug.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke beskrevet nogen virkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er sjældne ved almindelige terapeutiske doser.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om leverskade ved brug af paracetamol i terapeutiske doser. Hos patienter, der har leverskade i anamnesen eller som bruger paracetamol i kombination med visse andre midler, der skader leveren (såsom alkohol), skal der imidlertid tages højde for risikoen for leverskade.

Bivirkninger er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: 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).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hyppighed | System | Symptomer |
| Sjælden  (≥1/10.000 –  < 1/1.000) | Blod og lymfesystem | Trombocytforstyrrelser, stamcelleforstyrrelser, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, hæmolytisk anæmi, pancytopeni |
| Immunsystemet | Allergier (eksklusive angioødem) |
| Psykiske forstyrrelser | Depression (uspecificeret), forvirring, hallucinationer |
| Nervesystemet | Tremor (uspecificeret), hovedpine (uspecificeret) |
| Øjne | Synsforstyrrelser |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension |
| Mave-tarm-kanalen | Hæmoragi (uspecificeret), mavesmerter (uspecificeret), diarré (uspecificeret), kvalme, opkastning |
| Lever og galdeveje | Abnorm leverfunktion, leversvigt, levernekrose, gulsot |
| Hud og subkutane væv | Pruritus, udslæt, angioødem, urticaria, øget svedtendens, purpura |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ødem, hypertermi |
| Meget sjælden  (< 10.000) | Immunsystemet | Anafylaktisk shock, overfølsomhedsreaktion (der kræver seponering af behandlingen) |
| Metabolisme og ernæring | Hypoglykæmi |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Bronkospasmer |
| Lever og galdeveje | Hepatotoksicitet |
| Hud og subkutane væv | Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse). |
| Nyrer og urinveje | Steril pyuri (pus i urinen) og renale bivirkninger |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Svimmelhed (eksklusive vertigo), utilpashed, sedering, lægemiddelinteraktioner (uspecificeret) |

Der er lejlighedsvist rapporteret om interstitiel nefritis efter langvarig brug af høje doser. Der er rapporteret om tilfælde af erythema multifome, larynxødem, anæmi, leverforandringer og hepatitis, nyreforandringer (svær nyreinsufficiens, hæmaturi, anurese) og vertigo.

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

**4.9 Overdosering**

Overdosering af paracetamol kan resultere i leverskade, som kan være fatal.

Symptomerne opstår som regel i løbet af de første 24 timer og kan omfatte: kvalme, opkastning, anoreksi, bleghed og mavesmerter; men patienterne kan også være asymptomatiske.

Overdosering af paracetamol kan forårsage levercellenekrose, der sandsynligvis inducerer komplet og irreversibel nekrose, hvilket resulterer i hepatocellulær insufficiens, metabolisk acidose og encefalopati, som kan føre til koma og død. På samme tid ses der øgede niveauer af levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenase og bilirubin sammen med øgede protrombinniveauer, som indtræder 12-48 timer efter administration.

Leverskade er sandsynlig hos patienter, der har taget paracetamol i højere mængder end anbefalet. Man mener, at for store mængder af toksiske metabolitter bliver irreversibelt bundet til levervæv.

Nogle patienter kan have en øget risiko for leverskade som følge af paracetamoltoksicitet.

Risikofaktorerne omfatter:

* Patienter med leversygdom
* Ældre patienter
* Små børn
* Patienter, der får langvarig behandling med carbamazepin, phenobarbiton, phenytoin, primodon, rifampicin, perikon eller andre lægemidler, der inducerer leverenzymer.
* Patienter, der regelmæssigt drikker større mængder alkohol end anbefalet
* Patienter med glutathiondepletering, f.eks. spiseforstyrrelser, cystisk fibrose, hiv-infektion, underernæring, kakeksi

Der kan også udvikles akut nyresvigt med akut tubulær nekrose.

Der er også rapporteret om hjerterytmeforstyrrelser og pancreatitis.

Nødprocedure

Øjeblikkelig indlæggelse på hospital.

Blodprøvetagning med henblik på bestemmelse af den indledende plasmakoncentration af paracetamol. I tilfælde af en enkelt akut overdosis bør plasmakoncentrationen af paracetamol måles 4 timer efter indtagelse.

Hvis overdoseringen af paracetamol har fundet sted inden for den sidste time, bør det overvejes at administrere aktivt kul.

Antidoten N-acetylcystein bør administreres intravenøst så hurtigt som muligt i overensstemmelse med nationale retningslinjer for behandling.

Der bør iværksættes symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

Pakninger indeholdende højst 10 stk: HX18.

Pakninger indeholdende højst 20 stk: HA18.

Ingen øvre grænse: B.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation:Andre analgetika og antipyretika: Anilider, ATC-kode: N02BE01.

Paracetamol er et analgetikum, som også har antipyretiske egenskaber.

Paracetamols nøjagtige virkningsmekanisme er ikke blevet fuldstændigt belyst, men man ved, at det virker på centralnervesystemniveau og i mindre grad ved at blokere genereringen af smerteimpulser på perifert niveau.

Det formodes, at paracetamol øger smertetærsklen, hvilket hæmmer prostaglandinsyntesen, ved at blokere cyclooxygenaser i centralnervesystemet (specifikt COX-3). Paracetamol hæmmer imidlertid ikke cyclooxygenaser i perifere væv i betydelig grad.

Paracetamol stimulerer aktiviteten i de nedadgående serotonerge baner, som blokerer overførselsvejene for nociceptive signaler til rygmarven fra perifere væv. Derfor tyder visse forsøgsdata på, at intraspinal administration af antagonister af forskellige serotoninreceptor-undertyper kan ophæve paracetamols antinociceptive virkning.

Den antipyretiske virkning er relateret til hæmning af PGE1-syntesen i hypothalamus, det fysiologisk koordinerende organ i termoreguleringsprocessen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ved oral administration er biotilgængeligheden 75-85 %.

Absorptionen er omfattende og hurtig. Den maksimale plasmakoncentration nås inden for 0,5-2 timer, afhængigt af lægemiddelformen. Plasmaproteinbindingsgraden er 10 %.

Den maksimale virkning opnås efter 1 til 3 timer, og virkningen varer i 3 til 4 timer. Paracetamol gennemgår hepatisk first pass-metabolisme efter lineær kinetik. Lineariteten forsvinder imidlertid ved administration af doser over 2 g. Paracetamol metaboliseres i høj grad i leveren (90-95 %), elimineres primært via urinen som et konjugat med glukuronsyre og i mindre grad med svovlsyre og cystein; mindre end 5 % udskilles uforandret. Halveringstiden er 1,5-3 timer (stiger i tilfælde af overdosering og hos patienter med nedsat leverfunktion, ældre og børn). Høje doser kan mætte regulære hepatiske metabolismemekanismer, hvilket betyder, at der anvendes alternative metaboliseringsveje, som giver anledning til hepatotoksiske og muligvis nefrotoksiske metabolitter via glutathiondepletering.

Fysiopatologiske variationer

Nyresvigt: I tilfælde af svært nyresvigt (kreatininclearance under 10 ml/min) elimineres paracetamol og dets metabolitter langsommere.

Ældre patienter: Konjugationskapaciteten er ikke ændret. Der er set øget eliminationshalveringstid for paracetamol.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Paracetamol i terapeutiske doser udviser ingen toksiske virkninger, og kun i meget høje doser forårsager det hepatisk centrolobulær nekrose. Meget høje niveauer af paracetamol forårsager også methemoglobinæmi og oksidativ hæmolyse hos hunde og katte og i meget sjældne tilfælde hos mennesker.

Der er set gastrointestinale læsioner, ændringer i blodtal, degeneration af leveren og renal parenkymal sygdom, inklusive nekrose, i studier af kronisk, subkronisk og akut toksicitet hos rotter og mus. Årsagerne til disse forandringer er blevet tilskrevet virkningsmekanismen på den ene side og paracetamols metabolisme på den anden. Det er også set hos mennesker, at metabolitterne tilsyneladende forårsager toksiske virkninger og tilhørende forandringer i organer.

Derudover er der i meget sjældne tilfælde beskrevet reversibel kronisk aggressiv hepatitis under længerevarende brug (f.eks. 1 år) med terapeutiske doser. I tilfælde af subtoksiske doser kan tegn på intoksikation indtræde 3 uger efter behandling. Derfor må paracetamol ikke tages i lange perioder og i høje doser.

Yderligere undersøgelser viste ingen evidens for en relevant genotoksisk risiko ved paracetamol i terapeutiske doser; dvs. i ikke-toksiske doser.

Langvarige studier med rotter og mus med ikke-hepatotoksiske doser af paracetamol viste ingen evidens for tumorer.

Fertilitet

Kroniske toksicitetsstudier hos dyr viste, at høje doser af paracetamol forårsager testikulær atrofi og hæmning af spermatogenesen; betydningen af dette fund for mennesker er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse, pregelatineret

Stearinsyre

Povidon

Crospovidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-PVC/PVDC blisterpakning

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 48, 96, 98, 100 og 300 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nutra Essential, OTC, S.L.

Calle La Granja 1

28108 Alcobendas, Madrid

Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58572

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. marts 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. november 2023