

21.09 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol "Orifarm", filmovertrukne tabletter**

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

28627

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paracetamol "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg paracetamol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, filmovertrukket tablet (17×7,2 mm), mærket "PARA500" på den ene side og med delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af mild til moderat smerte og feber.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Den maksimale døgndosis må ikke overskrides. Bør anvendes i laveste effektive dosis i kortest mulig tid.

Voksne (inkl. ældre) og børn på 12 år og derover (min. 40 kg)

1000 mg 3-4 gange daglig. Den maksimale daglige dosis er 4 g. I visse tilfælde kan 500 mg 3-4 gange daglig være tilstrækkeligt.

Pædiatrisk population

Den anbefalede daglige dosis er 10-15 mg/kg 3-4 gange om dagen, se tabellen nedenfor.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kropsvægt | Alder | Dosis |
| 15-25 kg | 3-7 år | 250 mg paracetamol 3-4 gange daglig |
| 25-40 kg | 7-12 år | 250-500 mg paracetamol 3-4 gange daglig |
| > 40 kg | > 12 år | 500-1000 mg paracetamol 3-4 gange daglig |

**Specielle grupper af patienter**

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion eller Gilberts syndrom skal dosis reduceres eller doseringsintervallet forlænges.

Hos patienter med nyreinsufficiens, skal dosis reduceres

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

Børn og unge med lav kropsvægt

Paracetamol "Orifarm" anbefales ikke til brug hos børn under 3 år eller under 15 kg kropsvægt, da doseringsstyrken ikke er egnet til denne aldersgruppe. Der er andre mere passende doseringsstyrker og/eller formuleringer til rådighed for børn med lav kropsvægt eller for børn som ikke kan sluge en tablet.

**Administration**

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I tilfælde af høj feber, tegn på sekundær infektion eller vedvarende symptomer ud over 3 dage, skal en læge konsulteres.

Generelt må lægemidler, der indeholder paracetamol, kun tages i nogle få dage uden en læges eller tandlæges konsultation og ikke ved høje doser.

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

Patienter skal rådgives om ikke samtidigt at tage andre lægemidler, som indeholder paracetamol. Samtidig brug med andre lægemidler, der også indeholder paracetamol kan føre til en overdosis.

Overdosis med paracetamol kan medføre leversvigt, der kan kræve levertransplantation eller medføre død.

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.

Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol gives til patienter med svær nyre- eller leverinsufficiens eller svær hæmolytisk anæmi. Risikoen for overdosering er større ved patienter med ikke-cirrotisk alkoholisk leversygdom. Hos patienter med alkoholmisbrug skal dosis reduceres. I sådanne tilfælde må den daglige dosis ikke overskride 2 gram.

Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes i kombination med CYP3A4-induktorer eller anvendelse af stoffer, som inducerer leverenzymer (f.eks. rifampicin, cimetidin, antiepileptika som f.eks. gluthetimide, fenobarbital, carbamazepin).

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 i laveste effektive dosis.

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

Efter langvarig, ukorrekt brug af analgetika ved høj dosis, kan der opstå hovedpine, som ikke må behandles med højere doser af lægemidlet.

Generelt kan vanemæssig indtagelse af analgetika, særligt i kombination med flere analgetiske stoffer, føre til permanent nyreskade med risiko for nyresvigt (analgetisk nefropati).

Langvarig eller hyppig anvendelse frarådes. Hvis der tages flere daglige doser i én administration, kan det beskadige leveren; i sådanne tilfælde opstår der ikke bevidstløshed. Der skal imidlertid straks søges lægehjælp. Langvarig brug undtagen under medicinsk opsyn, kan være skadeligt. Hos børn, der behandles med 60 mg/kg paracetamol daglig, er kombinationen med et andet antipyretisk lægemiddel ikke berettiget undtagen hvis midlet er virksomt.

Pludselig seponering efter langvarig, forkert anvendelse af analgetika ved høje doser kan føre til hovedpine, træthed, muskelsmerter, nervøsitet og autonome symptomer. Disse abstinenssymptomer forsvinder efter nogle få dage. Indtil dette tidspunkt skal yderligere indtagelse af analgetika undgås og ikke påbegyndes igen uden lægelig rådgivning.

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

Den antikoagulative effekt af warfarin og andre coumariner kan øges ved langvarigt regelmæssigt daglig indtag af paracetamol, hvilket øger risikoen for blødninger. Interaktionen afhænger af dosis, men kan forekomme allerede ved daglige doser på

1,5-2 g. Lejlighedsvis indtag har ingen signifikant effekt.

Samtidig brug af paracetamol og AZT (zidovudin) øger disponering for neutropeni. Lægemidlet bør derfor kun administreres sammen med AZT efter lægens anvisning.

Samtidig indtagelse af lægemidler, der accelererer ventrikeltømning, såsom metoclopramid, accelererer absorptionen og starten af paracetamols virkning.

Samtidig indtagelse af lægemidler, der sænker ventrikeltømning kan forsinke absorptionen og starten af paracetamols virkning.

Metoclopramid og domperidon kan øge absorptionshastigheden af paracetamol. Colestyramin nedsætter absorptionen af paracetamol. Der skal mindst være en time mellem indtagelsen af henholdsvis colestyramin og paracetamol.

Probenecid halverer næsten paracetamolclearance. Ved samtidig behandling med probenecid kan paracetamoldosis derfor halveres.

Alkoholmisbrug øger risikoen for paracetamolforgiftning.

Enzyminducerende lægemidler, såsom rifampicin, visse antiepileptiske lægemidler, prikbladet perikum, kan give anledning til reducerede plasmakoncentrationer og reducere paracetamols virkning. Endvidere forventes risikoen for leverskade at være større hos patienter, der behandles samtidig med enzyminduktorer og den maksimale terapeutiske dosis af paracetamol.

Paracetamol kan påvirke plasmakoncentrationen af chloramphenicol. Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationen under injektionsbehandling med chloramphenicol.

Effekter på laboratorieprøver

Indtagelse af paracetamol kan påvirke urinsyreprøver lavet ved hjælp af tungsten-fosforsyre-metoden og blodsukkerprøver udført efter glukose-oxidase-peroxidase-metoden.

**4.6 Graviditet og amning**

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 klinisk signifikante mængder ved anbefalede doser. I henhold til tilgængelig, publiceret data er amning ikke kontraindiceret. De terapeutiske doser af dette lægemiddel må anvendes til ammende kvinder.

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

Ikke mærkning.

Paracetamol påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I de enkelte hyppighedsgrupper angives bivirkningerne i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**  Meget sjælden (<1/10.000) | Trombocytopeni, leukopeni, hæmolytisk anæmi, neutropeni/agranulocytose. |
| **Immunsystemet**  Meget sjælden (<1/10.000) | Anafylaktiske reaktioner. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  Meget sjælden (<1/10.000) | Bronkospasmer (se pkt. 4.4). |
| **Lever og galdeveje**  Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)  Meget sjælden (1/10.000) | Forøget levertransaminaser.  Hepatisk dysfunktion. |
| **Hud og subkutane væv**  Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)  Meget sjælden (1/10.000) | Eksantem, nældefeber.  Angioødem, allergisk dermatitis (overfølsomhedsreaktioner), Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse. |
| **Nyrer og urinveje**  Meget sjælden (1/10.000) | Ved langtidsbehandling kan muligheden for nyreskade ikke udelukkes (se pkt. 4.4). |

Der har været rapporter om meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner.

Leverskade er opstået efter anvendelse af paracetamol i forbindelse med alkoholmisbrug.

Pædiatrisk population

Frekvens, type og alvorlighed af bivirkninger hos børn forventes at være det samme som hos voksne.

Paracetamol er blevet anvendt i stort omfang, og der er sjældent rapporteret om bivirkninger. Bivirkninger er almindeligvis associeret med overdosis. Nefrotoksiske bivirkninger er ikke-almindelige og er ikke set i forbindelse med terapeutiske doser, undtagen efter længerevarende anvendelse.

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**

Der er risiko for forgiftning, særligt hos ældre patienter, hos små børn, hos patienter med leversygdom, i tilfælde med kronisk alkoholisme og hos patienter, der lider af kronisk fejlernæring. Overdosering kan være fatal.

Der er risiko for leverskade hos voksne, som har taget 10 g paracetamol eller mere. Indtagelse af 5 g paracetamol eller mere kan forårsage leverskade, hvis patienten har risikofaktorer (se nedenfor).

For store mængder toksisk metabolit (afgiftes hurtigt af glutathion ved indtagelse af normale doser af paracetamol) anses for uigenkaldeligt at binde sig til levervævet.

Risikofaktorer

Hvis patienten

1. er i langtidsbehandling med carbamazepin, phenobarbiton, phenytoin, primidone, rifampicin, prikbladet perikum eller andre lægemidler, som inducerer leverenzymer,

eller

1. jævnligt konsumerer alkohol ud over det anbefalede indtag,

eller

1. sandsynligvis har glutathionmangel, f.eks. pga. spiseforstyrrelser, cystisk fibrose, HIV- infektioner, underernæring, kakeksi.

Symptomer

Symptomer på overdosering af paracetamol inden for de første 24 timer omfatterbleghed, kvalme, opkastning, anoreksi og mavesmerter. Leverskader kan opstå 12 til 48 timer efter indtagelse og have nået sit maksumuminden for 4-6 dage. Abnormiteter af glukose­metabolisme og metabolisk acidose kan forekomme. Ved alvorlig forgiftning kan leversvigt resultere i encephalopati, hæmorrhagi, hypoglykæmi, cerebralt ødem og dødsfald. Akut nyresvigt med akut tubulær nekrose, kraftigt indikeret af hæmaturi med lændesmerter og proteinuri, kan udvikles i stedet for en alvorlig leverskade. Der er set hjertearytmi.

Behandling af overdosering

En paracetamoloverdosering kræver omgående behandling. På trods af manglende signifikante tidlige symptomer skal patienter hospitalsindlægges akut med henblik på straks at komme under lægebehandling. Symptomerne kan være begrænsede til kvalme eller opkast og giver muligvis ikke et retvisende billede af overdoseringens alvor eller risikoen for organskader. Behandling skal ske i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for behandling af overdosering.

Behandling med aktivt kul bør overvejes, hvis overdoseringen er taget inden for en time. Koncentrationen af paracetamol i plasma skal måles 4 timer eller mere efter indtagelse (tidligere målinger af koncentrationen er upålidelige). Behandling med N-acetylcystein kan anvendes i op til 24 timer efter indtagelse af paracetamol, men den maksimale beskyttelseseffekt opnås op til 8 timer efter indtagelse. Antidotens effekt aftager kraftigt herefter. Patienten kan behandles intravenøst med N-acetylcystein i overensstemmelse med det gældende doseringsskema. Hvis opkastning ikke er et problem kan oral indgivelse af methionin være et passende alternativ i afsides beliggende områder (uden hospital). Behandling af patienter, der har alvorlig hepatisk funktionssvigt 24 timer efter indtagelse, skal drøftes med Giftlinjen eller en leverafdeling. Dialyse kan reducere plasmaets paracetamolkoncentration.

**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. Analgetika, andre analgetika og antipyretika, anilider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Paracetamol er et antipyretikum og analgetikum. Paracetamol opnår sin antipyretiske virkning ved at påvirke det hypothalamiske varmereguleringscenter og analgetiske virkning ved at hæve smertetærsklen. Paracetamols analgetiske og antipyretiske virkning ligner aspirin, men har ingen praktiske antiinflammatoriske egenskaber.

Paracetamol opnår sin analgetiske virkning ved at hæmme prostaglandinsyntesen. Prostaglandin sensibiliserer smertereceptorer over for mekanisk stimulation eller andre kemiske mediatorer. Paracetamol sænker kropstemperaturen hos patienter med feber, men sænker sjældent den normale kropstemperatur. Det skyldes ligeledes den hæmmende virkning på prostaglandinsyntesen og -udskillelsen. Lægemidlet får også hypothalamus til at producere antipyretica, idet varmeafledningen øges som følge af vasodilatation og øget perifer blodcirkulation.

Paracetamol tåles generelt godt af patienter med overfølsomhed over for acetylsalicylsyre.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Paracetamol absorberes hurtigt og næsten komplet fra fordøjelseskanalen. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 30 minutter til to timer efter oral indtagelse. Paracetamol metaboliseres i leveren og udskilles i urinen primært som glucuronid- og sulfatkonjugater med ca. 10 % som glutathionkonjugater. Mindre end 5 % udskilles som paracetamol i uændret form. Halveringstiden varierer fra ca. 1-4 timer. Plasmaproteinbindingen er ubetydelig ved normale terapeutiske koncentrationer, men afhænger dog af doseringen.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ved undersøgelser af akut, subkronisk og kronisk toksicitet som følge af paracetamol i rotter og mus er der observeret gastrointestinale læsioner, ændringer i blodbilledet, degeneration af lever- og nyreparenchymet og nekroser. Disse ændringer skyldes på den ene side virkningsmekanismen og på den anden side paracetamols metabolisme. Omfattende undersøgelser viste ikke tegn på relevant genotoksisk risiko i terapeutiske, dvs. ikke-toksiske doser af paracetamol.

Langtidsstudier af rotter og mus har ikke påvist relevant karcinogen effekt ved ikke-hepatotoksiske doser af paracetamol.

Paracetamol passerer placenta.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Prægelatiniseret stivelse

Povidon

Natriumstivelsesglycolat

Stearinsyre

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol

**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**

Blister (PVC/aluminium)

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50 og 100 stk.

Beholder (HDPE) med skruelåg

50, 100, 105, 125, 200, 300, 350, 400, 500 og 1000 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

51806

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. september 2021