

 17. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol "Zentiva", tabletter**

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

32405

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paracetamol "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Paracetamol "Zentiva" 500 mg tabletter: Hver tablet indeholder 500 mg paracetamol.

Paracetamol "Zentiva" 1.000 mg tabletter: Hver tablet indeholder 1.000 mg paracetamol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Paracetamol "Zentiva" 500 mg tabletter:

Hvid kapselformet tablet med flade kanter, der måler ca. 17 mm × 7 mm, S delekærv 1 (S|1) på den ene side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Paracetamol "Zentiva" 1.000 mg tabletter:

 Hvid kapselformet tablet med skrå kanter, der måler ca. 20 mm × 10 mm, delekærv på den ene side. Delekærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kortvarig symptomatisk behandling af lette til moderate smerter og/eller feber.

Paracetamol "Zentiva" 500 mg tabletter er beregnet til voksne, unge og børn, med en kropsvægt over 21 kg (i alderen 6 år og derover).

Paracetamol "Zentiva" 1.000 mg tabletter er beregnet til voksne og unge, med en kropsvægt over 60 kg (i alderen 15 år og derover).

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

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

Paracetamol doseres afhængigt af kropsvægt og alder, normalt 10‑15 mg/kg kropsvægt som en enkelt-dosis, op til en maksimal daglig dosis på 60 mg/kg kropsvægt. For dosering i henhold til kropsvægt og alder, se tabellerne.

Paracetamol "Zentiva" 500 mg tabletter:

Paracetamol "Zentiva" 500 mg tabletter er ikke beregnet til børn under 6 år med en kropsvægt under 21 kg.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Omtrentlig alder** | **Kropsvægt** | **Enkeltdosis** | **Maksimal daglig dosis** |  |
| 6-8 år | 21-24 kg | 250 mg (½ tablet) | 1 g (2 tablet) |  |
| 9-10 år | 25-33 kg | 250 mg (½ tablet) | 1,5 g (3 tabletter) |
| 10-12 år | 34-41 kg | 500 mg (1 tablet) | 2 g (4 tabletter) |
| 12-15 år | 42-49 kg | 500 mg (1 tablet) | 2,5 g (5 tabletter) |  |
| > 15 år | 50-60 kg | 500 (1 tablet) | 3 g (6 tabletter) |  |
| > 60 kg | 500-1.000 mg (1-2 tabletter) | 3 g (6 tabletter)\* |

\* Kun efter konsultation med en læge kan den maksimale daglige dosis hos patienter med en kropsvægt > 60 kg øges til 4 g paracetamol.

Enkeltdosis kan gentages efter behov med et interval på mindst 4-6 timer.

Paracetamol "Zentiva" 1.000 mg tabletter:

Paracetamol "Zentiva" 1.000 mg tabletter er ikke beregnet til børn under 15 år med en kropsvægt under 60 kg.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Omtrentlig alder** | **Kropsvægt** | **Enkeltdosis** | **Maksimal daglig dosis** |  |
| > 15 år | > 60 kg | 1.000 mg | 3 g\* |  |

\* Kun efter konsultation med en læge kan den maksimale daglige dosis hos patienter med en kropsvægt > 60 kg øges til 4 g paracetamol.

Enkeltdosis kan gentages efter behov med et interval på mindst 4-6 timer.

*Nedsat nyrefunktion*

Paracetamol bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, da en lavere dosis og/eller forlænget doseringsinterval er nødvendig (se pkt. 4.4). Den maksimale enkeltdosis bør ikke overstige 500 mg.

* Doseringsinterval på 6 timer anbefales ved glomerulær filtreringshastighed på 10‑50 ml/min.
* Doseringsinterval på 8 timer anbefales ved glomerulær filtreringshastighed på mindre end 10 ml/min.

*Nedsat leverfunktion*

Paracetamol bør anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller Gilberts syndrom, da dosis skal reduceres eller doseringsintervallet forlænges (se pkt. 4.4). Hos disse patienter bør den daglige dosis ikke overstige 60 mg/kg (maksimalt 2 g/dag). Brug af dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Erfaring har vist, at den normale dosis af paracetamol til voksne for det meste er velegnet. Hos svage, immobile ældre med nedsat nyre- eller leverfunktion kan det dog være hensigtsmæssigt at reducere dosen eller forlænge doseringshyppigheden (se pkt. 4.4).

Administration

Oral anvendelse.

Tabletter skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter bør advares mod samtidig brug af andre lægemidler, der indeholder paracetamol.

Tilfælde af paracetamol-induceret hepatotoksicitet, herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der tager paracetamol i doser inden for det terapeutiske interval. Disse tilfælde blev rapporteret hos patienter med en eller flere risikofaktorer for hepatotoksicitet, såsom lav kropsvægt (< 50 kg), nedsat nyre- og leverfunktion, kronisk alkoholisme, samtidig indtag af hepatotoksiske lægemidler og ved akut og kronisk fejlernæring (lave reserver af hepatisk glutathion).

Paracetamol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med glucose-6-phosphat­dehydrogenase-mangel, hæmolytisk anæmi, i tilfælde af mangel på glutathion, kronisk fejlernæring, kronisk alkoholisme, dehydrering, hos ældre og patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og/eller nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Regelmæssig overvågning med leverfunktionstest anbefales til patienter med nedsat leverfunktion og dem, der får høje doser af paracetamol over en lang periode. Risikoen for alvorlige hepatotoksiske virkninger øges markant med stigende dosis og behandlings­varighed. Underliggende leversygdom øger risikoen for paracetamolrelateret leverskade. Risikoen for overdosering er højere hos patienter med ikke-cirrotisk leverskade forårsaget af alkohol.

Indtagelse af alkohol skal undgås under behandlingen. Langvarigt alkoholforbrug øger risikoen for paracetamol-induceret hepatotoksicitet signifikant.

Måling af protrombintid er påkrævet ved samtidig behandling med orale antikoagulantia og langvarig regelmæssig daglig indtagelse af paracetamol.

Muligheden for nedsat nyrefunktion kan ikke udelukkes i den langvarige behandling.

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.

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

Absorptionshastigheden af paracetamol kan forøges med metoclopramid eller domperidon. Samtidig brug behøves dog ikke at undgås.

Cholestyramin reducerer absorptionen af paracetamol. Paracetamol bør administreres mindst 1 time før eller 4‑6 timer efter cholestyramin.

Langvarig samtidig administration med acetylsalicylsyre eller andre NSAID'er kan føre til nyreskader.

Den antikoagulerende effekt af warfarin eller andre coumarinprodukter kan øges sammen med en øget risiko for blødning med langvarig regelmæssig daglig indtagelse af paracetamol. Lejlighedsvis brug har ingen signifikant effekt.

Hepatotoksiske stoffer kan øge den potentielle ophobning og overdosering med paracetamol.

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

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

Induktorer af mikrosomale enzymer (fx rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, perikon) reducerer biotilgængeligheden af paracetamol gennem en øget glukoronidering, og risikoen for hepatotoksicitet er øget. Denne slags kombination bør undgås.

Samtidig brug af paracetamol og zidovudin kan resultere i en øget risiko for neutropeni.

Samtidig brug af paracetamol og isoniazid kan resultere i en øget risiko for hepatotoksicitet.

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 pkt. 4.4).

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data for gravide kvinder indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Epidemiologiske studier vedrørende nervesystemets udvikling hos børn, der eksponeres for paracetamol *in utero*, viser inkonklusive resultater. Paracetamol kan anvendes under graviditet ved klinisk behov, men bør tages i den laveste effektive dosis i kortest mulig tid og med laveste mulige hyppighed.

Amning

Paracetamol udskilles i modermælken, men det er usandsynligt at det vil påvirke barnet ved terapeutiske doser. Det er ikke nødvendigt at stoppe amningen under kortvarig behandling med anbefalede doser af dette lægemiddel.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgængelige.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Administration af paracetamol kan forårsage følgende uønskede virkninger (klassificeret i grupper i henhold til MedDRA-terminologi med indikation af hyppighed 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 de tilgængelige data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem  | Meget sjælden | Trombocytopeni |
| Immunsystemet | Sjælden | Overfølsomhedsreaktion på huden inkl. udslæt og angioødem |
| Meget sjælden | Anafylaksi |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Bronkospasmer\* |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Unormal leverfunktion |
| Hud og subkutane væv | Meget sjælden | Tilfælde af alvorlige hudreaktioner såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), akut generaliseret eksantematøs pustulose |

\* Hos patienter, der er følsomme over for acetylsalicylsyre eller andre NSAID'er.

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**

I tilfælde af overdosering af paracetamol kræves øjeblikkelig lægehjælp, selvom der ikke er symptomer på overdosering.

Symptomer

Overdosering med selv relativt lave doser af paracetamol kan resultere i en alvorlig leverskade og til tider akut renal tubulær nekrose.

Kvalme, opkastning, letargi, anoreksi, bleghed og svedtendens kan forekomme inden for 24 timer, men patienter kan også være asymptomatiske. Mavesmerter kan være det første symptom på leverskade og forekommer indenfor 1‑2 dage. Overdosering med paracetamol kan forårsage levercelle nekrose, der sandsynligvis inducere 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 forlænget protrombintid, der kan opstå 12-48 timer efter administration. Forlængelsen af protrombintiden er en af indikatorerne for nedsat leverfunktion og derfor anbefales det at overvåge den. Komplikationer i forbindelse med leversvigt inkluderer cerebralt ødem, blødning, hypoglykæmi, hypotension, infektioner og nyreinsufficiens.

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, phenobarbital, phenytoin, primidon, rifampicin, perikon eller andre lægemidler, der inducerer leverenzymer
* Patienter, der regelmæssigt indtager alkohol i større mængder end anbefalet
* Patienter med underskud af glutathion, fx spiseforstyrrelser, cystisk fibrose, hiv‑infektion, underernæring, kakeksi

Akut nyresvigt kan forekomme uden tilstedeværelse af alvorligt nedsat leverfunktion. Andre manifestationer af forgiftning er myokardisk skade, kardielle arytmier og pancreatitis.

Behandling

Indlæggelse er påkrævet. Blodprøvetagning bør foretages for at bestemme initialkoncentration af paracetamol i plasma. I tilfælde af en enkelt akut overdosis bør plasmakoncentrationen af paracetamol måles 4 timer efter indtagelse. Induktion af opkastning, gastrisk skylning, især hvis paracetamol er blevet indtaget mindre end 4 timer før, skal methionin (2,5 g oralt) gives, og derudover bør der foretages passende støtteforanstaltninger.

Administration af aktivt kul for at reducere gastrointestinal absorption er kontroversielt.

Specifik modgift N-acetylcystein bør gives hurtigst muligt, inden for 8-15 timer efter forgiftning, men der er også observeret gavnlige virkninger ved senere indgivelse af acetylcystein. Acetylcystein bør administreres efter nationale behandlingsvejledninger. Det administreres normalt til voksne, unge og børn i.v. i 5 % glucose, den indledende dosis skal være 150 mg/kg kropsvægt i løbet af 15 minutter. Endvidere 50 mg/kg i en infusion af 5 % glucose i en periode på 4 timer og derefter 100 mg/kg frem til henholdsvis 16.-20. time fra behandlingens start. Acetylcystein kan også administreres oralt inden for 10 timer efter indtagelse af en toksisk dosis af paracetamol i en dosis på 70-140 mg/kg 3 gange dagligt. Hæmodialyse eller hæmoperfusion er hensigtsmæssigt ved meget alvorlig forgiftning. Symptomatisk behandling bør implementeres.

**4.10 Udlevering**

500 mg:

Til og med 10 stk.: HX18

Til og med 20 stk.: HA18

Ingen øvre grænse: B

1000 mg: B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika og antipyretika, anilider. ATC-kode: N 02 BE 01.

Paracetamol er et analgetikum - antipyretikum uden antiinflammatorisk virkning. Virkningsmekanismen er sandsynligvis svarende til virkningen af acetylsalicylsyre og er afhængig af prostaglandinhæmning i centralnervesystemet.

Den analgetiske virkning af paracetamol efter en enkeltdosis på 0,5-1 g varer 3-6 timer, antipyretisk 3-4 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Paracetamol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Maksimal plasmakoncentration nås inden for 30-60 minutter efter oral administration.

Fordeling

Paracetamol er relativt jævnt fordelt i hele kropsvæsken. Plasmaproteinbinding varierer; 20-30 % kan bindes i koncentrationer fanget i akut forgiftning. Paracetamol krydser placentabarrieren og udskilles i modermælken.

Biotransformation og elimination

Udskillelse er praktisk talt udelukkende renal i form af konjugatmetabolitter. Cirka 5 % paracetamol udskilles uændret. Eliminationshalveringstiden er 1-4 timer efter terapeutiske doser. Ved svær leverinsufficiens forlænges den i op til 5 timer. Ved nyreinsufficiens forlænges halveringstiden ikke, men på grund af nedsat nyreudskillelse kræves en reduktion af paracetamoldosis.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Prægelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum (E 553)

Stearinsyre (E 570)

Povidon (E 1201)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Alu blister.

Pakningsstørrelser:

Paracetamol "Zentiva" 500 mg tabletter:10, 12, 16, 20, 24, 30, 50, 100, 120 eller 300 tabletter.

Paracetamol "Zentiva" 1.000 mg tabletter: 8, 16, 50 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 65799

1000 mg: 65809

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. september 2024