

1. december 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paradol, filmovertrukne tabletter**

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

28256

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paradol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg eller 1000 mg paracetamol.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

500 mg

Hvid, filmovertrukket, oval tablet med delekærv og præget med "P 500" på den ene side.

1000 mg

Hvid, filmovertrukket, oval tablet med en delekærv på den ene side og glat på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af milde til moderate smerter og/eller feber.

500 mg

Denne styrke er indiceret til voksne og børn, der vejer over 30 kg (fra ca. 9 år).

1000 mg

Denne styrke er indiceret til voksne og børn, der vejer over 55 kg (fra ca. 15 år).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

500 mg

*Voksne og børn fra 15 år (> 55 kg kropsvægt)*

1-2 tabletter på 500 mg; op til 6 tabletter (3000 mg) pr. døgn.

Doseringsintervallet skal være mindst 4 timer.

*Pædiatrisk population (børn fra 9 til 15 år)*

Denne lægemiddelform er ikke egnet til børn under 6 år.

Dosering afhænger af barnets legemsvægt. Den anbefalede dosis er 60 mg/kg/dag; ikke mere end 3000 mg (3 g) pr. døgn:

- 30-40 kg (ca. 9-12 år): 1 tablet (500 mg) op til 3-4 gange pr. døgn, med et doseringsinterval på 6-8 timer.

- 40-55 kg (ca. 12-15 år): 1 tablet (500 mg) op til 4-6 gange pr. døgn, med et doseringsinterval på 4-6 timer.

Den laveste administrationshyppighed er beregnet til børn i den nedre grænse for den relevante vægtgruppe. Systematisk administration, herunder om natten, hjælper med at undgå smerter og febersvingninger.

1000 mg

*Voksne og børn over 15 år*

½ til 1 tablet på 1000 mg 3-4 gange i døgnet, op til 3 tabletter (3000 mg) pr. døgn.

Doseringsintervallet skal være mindst 4 timer.

Styrken på 1000 mg er ikke egnet til børn under 15 år.

Advarsel: Hver tablet indeholder 1000 mg (1 g) paracetamol. Tag ikke mere end en tablet ad gangen.

Retningslinjer for brug

* Må ikke tages sammen med andre præparater, der indeholder paracetamol.
* Den angivne dosis må ikke overskrides på grund af risiko for alvorlig leverskade (se pkt. 4.4 og 4.9).
* Afhængigt af symptomdebut (feber og smerter) er gentagen administration tilladt.
* Hvis du ikke får det bedre, eller hvis du får det værre efter 3 dage eller får andre symptomer, skal du stoppe med behandlingen og kontakte en læge.
* Indtagelse af paracetamol med mad og drikke påvirker ikke effekten af lægemidlet.

*Nyreinsufficiens*

Dosis skal nedsættes i tilfælde af nedsat nyreinsufficiens (nyresvigt). Til voksne:

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

*Leverinsufficiens*

Dosis skal nedsættes, eller doseringsintervallet skal forlænges, hos patienter med leverinsufficiens eller Gilberts syndrom.

Den daglige, effektive dosis må ikke overstige 60 mg/kg/dag (op til maksimalt 2000 mg/dag) i følgende situationer:

* Voksne, der vejer under 50 kg
* Mild til moderat leverinsufficiens, Gilberts syndrom (familiær nonhæmolytisk gulsot)
* Dehydrering
* Kronisk fejlernæring
* Kronisk alkoholisme

**Administration**

Tabletten skal synkes med et stort glas vand.

**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 anvendelse frarådes.

Grundet risikoen for overdosering bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af andre lægemidler, der også indeholder paracetamol.

Indtagelse af højere doser end de anbefalede medfører en risiko for meget alvorlig leverskade. I sådanne tilfælde skal der straks søges læge, også selvom patienten har det godt, grundet risikoen for irreversibel leverskade, og behandling med antidot bør gives hurtigst muligt (se pkt. 4.9).

Hos unge personer, der behandles med 60 mg/kg paracetamol daglig, kan kombinationen med et andet antipyretikum ikke berettiges, medmindre der er tale om ineffektivitet.

Fordele og risici skal opvejes nøje ved anvendelse til patienter med lever- og nyreinsufficiens (child-Pugh > 9), mild til moderat nedsat leverfunktion (inklusive Gilberts syndrom), akut hepatitis, samtidig administration af lægemidler, der påvirker leverfunktionen, glucose-6-phosphatdehyrogenasemangel eller hæmolytisk anæmi.

Hvis der identificeres akut, viral hepatitis, skal behandlingen seponeres.

Risikoen for overdosis er større hos personer med ikke-cirrotiske alkoholbetingede leversygdomme.

Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af kronisk alkoholisme. Der må ikke indtages alkohol i behandlingsperioden. Den daglige dosis bør i sådanne tilfælde ikke overstige 2000 mg.

I tilfælde af høj feber, tegn på sekundær infektion eller vedvarende symptomer i over 3 dage bør der søges læge.

Ved længerevarende brug (> 3 måneder) af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, bør hovedpinebehandlingen seponeres i samråd med læge. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin.

Hos patienter med svækket ernæringstilstand på grund af alkoholmisbrug, anoreksi eller dårlig ernæring frarådes kontinuerlig anvendelse og maksimale doser på grund af risikoen for toksiske leverreaktioner.

Det tilrådes at udvise forsigtighed hos astmapatienter, der er følsomme over for acetylsalicylsyre, da der er rapporteret let bronkospasmereaktion med paracetamol (krydsreaktion).

Generelt kan vanemæssig brug af analgetika, især kombinationen af forskellige analgetika, føre til permanent nyrelæsion med risiko for nyresvigt (analgetisk nefropati).

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.

Interferens med serologisk testning

Paracetamol kan påvirke test for urinsyre med phosphotungstate og test for blodsukker med glucose-oxydase peroxydase.

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

Metoclopramid og domperidon kan øge absorptionshastigheden af paracetamol (marginalt klinisk relevant).

Cholestyramin reducerer absorptionen af paracetamol. Paradol bør administreres mindst 1 time før eller 4-6 timer efter colestyramin.

Paracetamol metaboliseres i stor udstrækning i leveren og kan derfor interagere med lægemidler, som har samme metaboliseringsvej eller som kan hæmme/inducere de samme metaboliseringsveje.

Kronisk brug af alkohol eller stoffer med enzyminducerende effekt, f.eks. rifampicin, barbiturater, nogle antiepileptiske stoffer (f.eks. fenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon) og perikon, reducerer biotilgængeligheden af paracetamol gennem øget glukuronidering og øger risikoen for hepatotoksicitet. Det er derfor nødvendigt at udvise forsigtighed ved samtidig brug af enzyminducerende stoffer.

Ved samtidig administration af probenecid bør der overvejes dosisreduktion, da probenecid reducerer clearance af paracetamol med næsten halvdelen ved at hæmme konjugation med glukuronsyre. Hvis probenecid tages samtidigt, bør der overvejes dosisreduktion af paracetamol.

Paracetamol kan øge plasmakoncentrationen af 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.

Warfarins og andre coumariners antikoagulerende virkning kan blive forstærket ved længerevarende, regelmæssigt, dagligt indtag af paracetamol. Dette medfører en øget blødningsrisiko. Lejlighedsvis indtag havde 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 pkt. 4.4).

**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 en klinisk signifikant mængde. Der er ikke rapporteret bivirkninger hos spædbørn. Paracetamol kan anvendes under amning, så længde den anbefalede dosis ikke overskrides. Ved længerevarende anvendelse bør der udvises forsigtighed.

Fertilitet

Der kendes ikke til nogen skadelig virkning på fertilitet ved normal anvendelse af paracetamol.

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

Ikke mærkning.

Paradol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er generelt sjældne. De mest almindelige bivirkninger er urticaria og forøget levertransaminase, som ses hos 0,01-0,1 % af de behandlede patienter.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| **Blod og lymfesystem** | Sjælden | Agranulocytose (langvarig anvendelse), trombocytopeni, trombocytopenisk purpura, leukopeni, hæmolytisk anæmi, blodpladesygdomme, stamcellesygdomme. |
| Meget sjælden | Pancytopeni. |
| **Immunsystemet** | Sjælden | Overfølsomhed (undtagen angioødem). |
| Meget sjælden | Overfølsomhed (angioødem, vejrtrækningsbesvær, hyperhidrose, kvalme, hypotension, shock, anafylaktisk reaktion), som nødvendiggør seponering 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-tarm-kanalen** | Sjælden | Blødning (ikke specificeret), mavesmerter (ikke specificeret), diarré (ikke specificeret), kvalme, opkastning. |
| **Lever og galdeveje** | Sjælden | Unormal leverfunktion, leversvigt, levernekrose, gulsot. |
| Meget sjælden | Hepatotoksicitet. |
| Administration af 6 gram paracetamol kan give leverskade (hos børn: Over 140 mg/kg). Højere doser kan forårsage irreversibel levernekrose. |
| **Hud og subkutane væv** | Sjælden | Pruritus, udslæt, svedtendens, purpura, angioødem, urticaria. |
| Meget sjælden | Der er indberettet alvorlige hudreaktioner. |
| Ikke kendt | Akut generaliseret eksantematøs pustulose, toksisk nekrolyse, lægemiddelinduceret dermatose, Stevens-Johnson's syndrom. |
| **Nyrer og urinveje** | Meget sjælden | Steril pyuri (uklar urin) og renale bivirkninger (svær nyreinsufficiens, interstitiel nefritis, 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. 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**

 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 6000 mg (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 i større mængder end anbefalet,

eller

* sandsynligvis har glutationmangel, f.eks. ved spiseforstyrrelser, cystisk fibrose, HIV-infektion, sult, kakeksi.

Symptomer

Akut paracetamolforgiftning kan udvikle sig i flere faser.

Symptomerne på overdosering af paracetamol i de første to dage er kvalme, opkastning, appetitløshed, bleghed og mavesmerter. Let forgiftning er begrænset til disse symptomer.

Ved mere alvorlig forgiftning ses der subkliniske symptomer såsom forhøjede leverenzymer.

Fra 2-4 dage efter eksponering viser kliniske symptomer på leverskade sig, f.eks. smertefuld hepatomegali, gulsot, encefalopati, koma og forstyrret blodgennemstrømning (blodpropper), alle sekundære til leverinsufficiens.

Utilstrækkelig nyrefunktion (tubulusnekrose) er sjælden. Alvorlig forgiftning kan resultere i metabolisk acidose.

Behandling

Der skal søges øjeblikkelig lægebehandling.

 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.

 Antidotbehandling med N-acetylcystein (NAC) er effektiv og bør iværksættes straks, selv ved fravær af akutte symptomer.

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 ikke længere er 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 en 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**

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. Andre analgetika og antipyretika, anilider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Både perifere og centrale analgetiske virkninger er sandsynlige, og ligeledes er antipyretiske virkninger på det termoregulerende center i hypothalamus. Men det har ingen antiinflammatorisk effekt. Paradol påvirker ikke hæmostase og irriterer ikke den gastrointestinale slimhinde.

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 administration absorberes paracetamol hurtigt og næsten fuldstændigt. Maksimal plasmakoncentration nås efter 30 minutter-2 timer.

Fordeling

Paracetamol fordeles hurtigt til alle væv. Koncentrationerne er sammenlignelige i blod, spyt og plasma.

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

Biotransformation

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Stivelse, pregelatineret

Majsstivelse

Povidon

Stearinsyre

Talcum

Filmovertræk

Opadry White (Y-1-7000), som indeholder:

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

500 mg

*Blisterpakning (PVC/aluminium)*

Pakningsstørrelser: 10, 16, 20, 30, 50 og 100 stk.

*HDPE-beholder med skruelåg (PP)*

Pakningsstørrelser: 50, 100, 200 og 300 stk.

1000 mg

*Blisterpakning (PVC/aluminium)*

Pakningsstørrelser: 8, 20 og 30 stk.

*HDPE-beholder med skruelåg (PP)*

Pakningsstørrelser: 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neogen N.V.

Square Marie Curie 50

1070 Anderlecht

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

500 mg: 50313

1000 mg: 50314

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. maj 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. december 2022