

1. LEGEMIDLETS NAVN

Panodil 500 mg tabletter.
Panodil 1 g tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Paracetamol 500 mg og 1 g.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

500 mg: Hvit til off-white oval filmdrasjert tablett med konvekse kanter preget med en "P" i en sirkel på en side og " - " på begge sider av delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

1 g: Hvit, filmdrasjert oval tablett med delestrek på begge sider. Merket med "Pan 1G" på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.

Panodil tabletter er belagt med en filmdrasjering som blir glatt ved kontakt med spytt som dermed gjør det lettere å svelge tabletten, samtidig som den karakteristiske smaken av paracetamol svekkes.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lette til moderate kortvarige smerter som menstruasjonssmerter, tannpine, hodepine, muskel- og leddsmerter, f.eks. ved feber og forkjølelse. Ubehag ved feber. Under legekontroll forebyggende mot komplikasjoner ved høy feber, langvarige hodesmerter og muskel- og leddplager.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn over 50 kg (over 12 år)

1-2 tabletter à 500 mg eller ½-1 tablett à 1 g inntil 4 ganger i døgnet.

Maksimal døgndose er 4000 mg. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Voksne og barn 40-50 kg (over 12 år)

1-2 tabletter à 500 mg eller ½-1 tablett à 1 g inntil 4 ganger i døgnet, men ikke mer enn 3000 mg per døgn. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Ikke overskrid angitt dosering.

Den laveste dose som er nødvendig for å oppnå effekt bør benyttes og med kortest mulig behandlingstid.

Nedsatt leverfunksjon

Paracetamol skal brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon og lavere doser kan være nødvendig. Ved alvorlig leverinsuffisiens skal paracetamol ikke brukes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Paracetamol og metabolitter utskilles renalt. Ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/minutt) skal dosereduksjon vurderes, og minimumsintervallet mellom hver dose bør være 6 timer.

Kronisk alkoholisme

Kronisk alkoholforbruk kan senke terskelen for paracetamoltoksisitet. Døgndosen skal ikke overskride 2 g uten en nøye vurdering av risikofaktorer (se pkt. 4.4 og 4.5).

Underernæring eller dehydrering

Ved underernæring eller dehydrering skal ikke døgndosen overskride 2 g uten en nøye vurdering av risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Til barn bør dosen beregnes individuelt ut ifra barnets vekt.

Barn under 40 kg (under 12 år) anbefales generelt en enkeltdose på ca 15 mg/kg hver 4.-6. time inntil 4 ganger i døgnet, maksimal døgndose er 75 mg/kg.

Som en forenkling er veiledende doser delt inn i vektklasser med en omtrentlig aldersangivelse:

Vekt (kg)	Alder	Dosering
15-25 kg	3-7 år	½ tablett à 500 mg inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.
26-39 kg	7-12 år	1 tablett à 500 mg eller ½ tablett à 1 g inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Ikke overskrid angitt dosering.

Den laveste dose som er nødvendig for å oppnå effekt bør benyttes og med kortest mulig behandlingstid.

Maksimal varighet av sammenhengende bruk uten medisinsk råd hos voksne (over 18 år) er 3 dager ved feber og 5 dager ved smerter.

Maksimal varighet av sammenhengende bruk uten medisinske råd hos barn er 3 dager.

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig leverinsuffisiens.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bør ikke brukes sammen med andre produkter som inneholder paracetamol. Samtidig bruk av andre produkter som inneholder paracetamol kan føre til en overdose. Paracetamol-overdose kan resultere i leversvikt som kan føre til behov for levertransplantasjon eller død.

Leversykdom øker risikoen for paracetamol-relatert leverskade. Paracetamol skal brukes med forsiktighet ved mild til moderat leverinsuffisiens eller nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Tilfeller av leverdysfunksjon/leversvikt er rapportert hos pasienter med utarmede glutationsnivåer, for eksempel de som er alvorlig underernærte, anorektiske, har lav kroppsmasseindeks, er kronisk tunge brukere av alkohol eller har sepsis. Ved redusert tilgang på

karbohydrat og høyverdig protein er sikkerhetsmarginen for toksiske leverreaksjoner mindre enn ved normal ernæringstilstand. Vedvarende bruk eller maksimale doser paracetamol, spesielt hos pasienter med svekket ernæringstilstand pga. alkoholmisbruk, anoreksi eller feilernæring, medfører økt risiko for leverpåvirkning. Behandling av febertilstander hos barn bør av samme årsak helst være kortvarig.

Vurder dosereduksjon ved leversvikt, alvorlig nyresvikt, kronisk alkoholisme, underernæring (lavt glutatinnivå) og dehydrering, se pkt. 4.2. Paracetamoldosen skal revurderes jevnlig og justeres hvis nye risikofaktorer for levertoksisitet tilkommer. Ta også hensyn til samtidig bruk av andre legemidler, se pkt. 4.5.

Hos pasienter som har tilstander med lavt glutatinnivå kan bruken av paracetamol øke risikoen for metabolsk acidose.

Risiko for nyreskader ved langvarig bruk er ikke utelukket.

Ved langtidsbruk (> 3 mnd.) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Hvis symptomene vedvarer, bør lege kontaktes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den antikoagulerende effekten av warfarin og andre kumariner kan forsterkes av langvarig daglig bruk av paracetamol med økt risiko for blødninger, sporadiske doser har ingen signifikant effekt.

Samtidig bruk av enzyminduserende legemidler som rifampicin, isoniazid, johannesurt (hyperikum) og visse antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) kan gi økt metabolisme av paracetamol og dermed økt konsentrasjon av den levertoksiske metabolitten NAPQI.

Etanol (langtidsbruk) induserer CYP1A2, noe som fører til økt produksjon av den levertoksiske metabolitten NAPQI. Det er derfor økt risiko for levertoksisitet ved stort etanolforbruk. Dosereduksjon skal vurderes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Probenecid kan redusere clearance av paracetamol ved å hemme konjugeringen med glukuronsyre. Dosereduksjon av paracetamol kan være nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer verken misdannelser eller føtal/neonatal toksisitet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater. Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektiv dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Amming: Beregnet dose barnet får i seg er maksimalt 4,2 % av morens vekt-justerte enkeltdose av paracetamol. Det er lite sannsynlig at barn som ammes påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller føre maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene angis etter følgende frekvenskonvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni Hemolytisk anemi Leukopeni
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme hos pasienter som er overfølsomme for acetylsalicylsyre eller andre NSAIDs
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske reaksjoner	Anafylaksi, overfølsomhetsreaksjoner i huden som kløe, angioødem, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.
Sykdommer i lever og galleveier		Nedsatt leverfunksjon

Leverpåvirkning ved bruk av paracetamol har oppstått ved alkoholmisbruk.

Det har blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ved overdose eller mistanke om overdose bør pasienten umiddelbart henvises til nærmeste akuttmottak for håndtering og behandling av eksperter. Ved behov, søk råd fra Giftinformasjonen (Telefon: 22591300, <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger>). Øyeblikkelig medisinsk behandling kreves ved overdosering, selv om symptomer på overdose ikke er synlige. Dette er på grunn av risikoen for forsinket leverskade. Symptomene kommer etter en latenstid på 2 døgn eller mer.

Akutt, massiv overdosering av paracetamol kan gi leverskade, som kan føre til behov for levertransplantasjon eller død. Levertoksisk dose varierer fra individ til individ, men faren for leverskade er vanligvis liten ved doser under 10 g. Administrering av N-acetylcystein kan være påkrevd.

Akutt pankreatitt er observert, vanligvis med nedsatt leverfunksjon og levertoksisitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetikum og antipyretikum. ATC-kode: N02B E01.

Farmakodynamiske effekter

Paracetamol er et anilid-derivat med perifer og sentral analgetisk effekt samt antipyretisk effekt. De analgetiske og antipyretiske egenskapene motsvarer acetylsalicylsyrens. Paracetamol gir imidlertid ikke opphav til gastrointestinal irritasjon og tolereres også godt av pasienter med ulcus. Paracetamol påvirker ikke trombocyttaggregasjon eller blødningstid. Paracetamol tolereres i allmennhet vel av pasienter med overfølsomhet mot acetylsalisylsyre.

Den antipyretiske effekten oppnås gjennom påvirkning av varmeregerende sentra i CNS ved at varmeavgivningen økes.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ved administrering av to Panodil 500 mg tabletter (1000 mg dose) inntre den initiale analgetiske effekten etter omtrent 15 minutter.

Paracetamol forbruker glutation som beskytter mot skadelig effekt av paracetamols reaktive metabolitt. Lavt glutationinnhold i utsatte vev disponerer for organskade.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon skjer raskt og er nesten fullstendig etter oralt inntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 1/2-1 time.

Panodil 500 mg tabletter (ny formulering) og standard paracetamoltabletter oppløses etter hhv. $12,9 \pm 6,41$ minutter og $69,6 \pm 30,21$ minutter ($p < 0,0001$).

Farmakokinetiske data fra mennesker viser at tidlig absorpsjon av paracetamol (andel dose absorbert i løpet av 60 minutt, PDA_{60}) var 75,52% (CV 32,13%) og 57,81% (CV 65,70%) for hhv. 500 mg tabletter (ny formulering) og standard paracetamol tabletter (95%CI for median forskjell i PDA_{60} : 11,16, 26,67; $p < 0,0001$).

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av paracetamol er 0,50 og 0,67 timer for hhv. Panodil 500 mg tabletter (ny formulering) og standard paracetamol tabletter (95%CI for median forskjell i T_{max} : -0,459, -0,084; $p < 0,006$).

Den kliniske relevansen av observerte forskjeller i absorpsjon mellom formuleringene er ukjent.

Total absorpsjonsgrad av paracetamol fra Panodil 500 mg tabletter (ny formulering) er ekvivalent med absorpsjonsgraden for standard paracetamol tabletter ved faste (AUC_{0-inf} 51,45 vs. 50,61 $\mu g \cdot h/ml$ [1,02; 90% CI 0,98, 1,05]).

Distribusjon

Terapeutisk serumkonsentrasjon: 0,033-0,133 mmol/liter (5-20 mikrog/ml). Binding til plasmaproteinene på terapeutisk nivå er 0-25%. Paracetamol distribueres jevnt. Distribusjonsvolumet er ca. 1 liter/kg.

Biotransformasjon

Over 80 % konjugeres til glukuronat og sulfat. Små mengder deacetyleres eller hydroksyleres med cytokrom P-450. Ca. 3 % forblir uomdannet.

Eliminasjon

Paracetamol og metabolitter utskilles renalt. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid er omtrent 2-3 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Både uomdannet paracetamol og aktive metabolitter kan bindes til DNA og forårsake DNA-skader. Studier fra cellelinjer i kultur, forsøksdyr og isolerte humane lymfocytter har vist at paracetamol i høye doser kan øke forekomsten av kromosomskader. Studier på lymfocytter fra friske, frivillige forsøkspersoner etter inntak av terapeutiske doser har gitt motstridende resultater. Det foreligger verken epidemiologiske eller eksperimentelle data som gir grunnlag for å konkludere at paracetamol er genotoksisk eller karsinogent hos mennesket i terapeutiske doser.

Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

500 mg:
Pregelatinisert stivelse
Kalsiumkarbonat
Alginsyre
Krysspovidon
Povidon (K-25)
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Karnaubavoks
Renset vann
Drasjering:
Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Makrogol 400
Polysorbat 80

1 g:
Maisstivelse
Pregelatinisert stivelse
Povidon
Kaliumsorbit
Talkum
Stearinsyre
Hypromellose
Glyseroltriacetat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke kjent.

6.3 Holdbarhet

500 mg: Blister og boks: 3 år

1 g: Boks: 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

500 mg: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

1 g: Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 mg: 20 stk og 96 stk. blister. 100 og 300 stk boks.

1 g: 100 stk. HDPE plastboks med skrukork eller barnesikker trykk- og skrukork.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Haleon Denmark ApS
Delta Park 37
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 6211

1 g: 97-815

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

500 mg: 01. mars 1977

1 g: 11. august 1997

Dato for siste fornyelse:

500 mg: 19.mai 2010

1 g: 05. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

07.06.2023