

Paracetamol – behov for oppdatering av produktinformasjon: doseringsanbefalinger, kontraindikasjoner og interaksjoner

Bakgrunn

Paracetamol er førstevalg i behandling av milde til moderate smerter og feber hos voksne og barn. Vi har flere produkter med ulike formuleringer og styrker tilgjengelig i Norge, både til egenbehandling og til bruk på sykehus. Det er innehaveren av markedsføringstillatelse som er ansvarlig for at produktinformasjonen i preparatomtale og pakningsvedlegg er oppdatert i tråd med aktuell kunnskap. Legemiddelverket har blitt oppmerksom på at informasjon om doseringsanbefalinger, doseringsintervaller og kontraindikasjoner ikke er i tråd med gjeldende anbefalinger.

Vi peker på tre punkter som bør oppdateres:

1. Dosering til barn og voksne bør oppdateres. For noen produkter er det angitt doseringer som kan medføre at pasienten får suboptimale doser paracetamol og opplever unødvendig smerte. I tillegg skaper avvik i anbefalinger i produktinformasjon forvirring hos både pasient og helsepersonell.
2. Interaksjonsavsnittene bør gjenspeile vurderingene og anbefalingene som myndighetene publiserer i den norske interaksjonsdatabasen.
3. Informasjon om kontraindikasjoner i forbindelse med leversykdom bør oppdateres.

I denne rapporten oppsummerer vi kunnskapsgrunnlaget og gir våre anbefalinger for oppdatering av produktinformasjonen for perorale og rektale legemidler som inneholder paracetamol.

Vi ber firmaer som har markedsføringstillatelser for paracetamolholdige produkter om å oppdatere produktomtaler og pakningsvedlegg i tråd med aktuell kunnskap og behandlingsretningslinjer. Endringer sendes på vanlig måte til Statens legemiddelverk for godkjenning.

1. Dosering av paracetamol

1.1 Gjennomgang av doseringsanbefalinger

Vurdering og behandling av smerte hos voksne og barn skjer både hjemme, på legekantoret, på legevakten og på sykehus. Dette gjør det utfordrende å angi doseringsanbefalinger som både er enkle å forstå for lekpersoner ved egenbehandling og tilstrekkelig detaljerte for helsepersonell. Ved behandling av moderate til sterke smerter på sykehus er det rimelig å åpne for bruk av bolusdose og å akseptere bruk av høyere doser, både enkeltdoser og maksimal døgndose. Ved sykehus vil behandlingen ofte pågå over lengre tid enn ved egenbehandling av lette til moderate smerter med reseptfri paracetamol.

Utfordringen med å angi riktige dosering for alle produkter ligger i tillegg i at paracetamol ofte doseres etter terapeutisk effekt og i tillegg etter vekt hos barn, og at de forskjellige formuleringene og styrkene naturlig nok ikke tillater alle dosetilpasninger. Det er også nødvendig å skille mellom forskjellige administrasjonsveier: Absorpsjonen ved rektal administrasjon av stikkpiller kan være svært variabel fra pasient til pasient. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet er i de fleste aldersgrupper halvert ved rektal bruk sammenliknet med peroral administrasjon, men det er store inter-individuelle forskjeller^{1,2}. Dagens produktomtaler gir lite eller ingen informasjon om dette.

De mest brukte oppslagsverk i klinisk praksis gir ulike anbefalinger og er basert på ulike kilder.

Voksne og barn over 12 år (> 40 kg):

Norsk legemiddelhandbok angir en startdose på 1–2 g peroralt ved akutte smerter. Deretter 1 g × 4. Maksimal døgndose 4 g, som kan brukes opptil 2 uker, deretter 1 g × 3 daglig. Helsebiblioteket refererer til BMJ Best Practice og angir 500 mg som enkeltdose for voksne, et doseringsintervall på 6. til 8. timer og en maksimal døgndose på 4 g³.

Produktomtalen for de fleste perorale formuleringer angir derimot enkeltdoser på 500 - 1000 mg gitt 3 ganger i døgnet. Det kan derfor synes som om disse ikke er optimale.

Barn under 12 år (< 40 kg):

Norsk legemiddelhandbok angir en startdose for barn over tre måneder på 40 mg/kg kroppsvekt rektalt eller 20 mg/kg peroralt, deretter 20 mg/kg × 4 inntil 1 uke, så 15 mg/kg × 4⁴, det vil si en maksimal dose på 80 mg/kg/døgn.

Pediatriveilederen fra Norsk barnelegeforening angir en doseringsanbefaling peroralt på 20 mg/kg som bolusdose og 15 mg/kg hver (4.-) 6. time som vedlikeholdsdose i 2-3 døgn postoperativt eller etter skade. Ved spesialistbehandling av akutte moderate til sterke smerter anbefales døgndoser opptil 90-100 mg/kg/døgn for leverfriske barn, for eksempel postoperativt de første 2-3 døgn. Etter tre døgn skal dosen reduseres med 25%. Doseringsanbefaling ved rektal administrering hos barn over tre måneder er 20 mg/kg 4 ganger i døgnet, dvs en maksimal døgndose på 80 mg/kg. Veilederen gjør dessuten oppmerksom på at stikkpiller bør brukes så kort tid som mulig. De anbefalte dosene er potensielt toksiske, fordi noen barn kan ha betydelig høyere absorpsjon enn det som er vanlig⁵.

I nylig publiserte *Retningslinjer for behandling av akutte og prosedyrrelaterte smerter hos barn og ungdom* anbefales vedlikeholdsdoser på 15-20 mg/kg/dose (maksimalt 1 gram) × 4, maksimalt 75 mg/kg/døgn (maksimalt 4 g /døgn). Anbefalingene skiller ikke på oral og rektal dosering, men rektal bruk anbefales kun når annen tilførsel ikke er mulig. Dosene gis med intervall på 4-6 timer⁶. Retningslinjene

¹ Hopkins CS et al. 1990. Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery. *Arch Dis Child*, 65: 971–6.

² Coulthard KP et al. 1998. Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children. *J Paediatr Child Health*, 34: 425–31.

³ <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/akuttmedisin/paracetamolforgiftning#>

⁴ <https://www.legemiddelhandboka.no/L20.1.1.2/Paracetamol>

⁵ <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5976&key=144668>

⁶ https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/Documents/Smerteretningslinjer/Smerteretningslinje_version_1.pdf

angir også metningsdoser, og mulighet for doseøkning til 90 mg/kg per døgn, men presiserer at denne høye dosen må reduseres etter 2-3 døgn.

I den britiske nasjonale formelsamlingen for pediatri (BNF-C) skiller man på indikasjon og administrasjonsvei, i tillegg til alder på barnet. Anbefalingene er derfor svært komplekse og gjengis her i korte trekk for peroral administrasjon ved feber og smerte. Barn 1-2 måneder 30-60 mg hver 8. time, maksimal daglig dose 60 mg/kg. Barn eldre enn 2 måneder skal få maksimal 4 doser i døgnet med doseringsintervall på 4-6 timer. Enkeltdoser ihht alder og ikke vekt og er oppført som følge: barn 3-5 måneder 60 mg, 6 måneder-1 år 120 mg, 2-3 år 180 mg, 4-5 år 240 mg, 6-7 år 240-250 mg, 8-9 år 360-375 mg, 10-11 år 480-500 mg, 12-15 år 480-500 mg, 16-17 år 0,5-1 g ⁷.

Doseringsanbefalingene i *produktinformasjonen* varierer, fra 10 mg/kg 3 ganger daglig til 15 mg/kg hver 4. time. De fleste produktomtaler angir tabeller som er delt inn i grupper etter alder og vekt. Det er i disse tabellene vi finner de største forskjellene i anbefalingene mellom de forskjellige produktene.

I en sammendragsartikkel publisert av deMartino et al. 2015 er data fra en rekke kliniske studier og andre vitenskapelige publikasjoner oppsummert. I konklusjonen anbefaler forfatterne enkeltdoser på 15 mg/kg med en doseringsintervall på 4-6 timer og maksimal 4 daglige doser for å oppnå en tilstrekkelig og kontinuerlig effekt mot smerte og feber, samt minst mulig med bivirkninger. For de yngste barn, < 3 måneder, anbefaler forfatterne 10 mg/kg og samme doseringsregimet ⁸. Andre kilder anbefaler for denne gruppen samme enkeltdose (15 mg/kg), men en økt doseringsintervall (8 timer) grunnet langsommere eliminasjon ⁹.

1.2 Vurdering og konklusjon – doseringsanbefalinger for produktinformasjon

Paracetamol er førstevalg ved behandling av feber og lette til moderate smerter hos voksne og barn fordi det generelt har god effekt og få bivirkninger ved riktig bruk. Barn i alle aldersgrupper, inkludert premature, nyfødte og spedbarn tolererer paracetamol godt. Mekanismen bak paracetamoltoksisitet er den samme for barn som for voksne. Ved enkeltinntak på 120 mg/kg eller mer er det fare for akutt leversvikt. Toksisitetsfaren ved langtidsbruk av paracetamol er dårlig dokumentert i den pediatriske populasjonen, det kan være en medvirkende årsak til at den maksimale døgndosen angis noe forskjellig i de forskjellige kildene ⁹.

Voksen og barn over 12 år (> 40 kg)

Doseringsanbefalinger som å gi paracetamol «3 ganger daglig» er ikke i tråd med dagens kunnskap og bør oppdateres til «hver 4.-6. time».

Enkeltdose: 500 – 1000 mg

Doseringsintervall: hver (4.-)6. time

Maksimal døgndose: 4 g

⁷ https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnfc/_970446495?hspl=parcetamol

⁸ de Martino et al. 2015. Recent Advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management. *Pain Therapy* 4:149-1698

⁹ Rygnestad et al. 2001. Bruk av paracetamol til barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 6, 121: 708-9

Opptak fra rektal administrasjon er variabel og ofte dårligere enn ved peroral bruk. For rektale preparater anbefaler vi derfor at avsnitt 4.2 i SmPC og tilsvarende avsnitt i PIL gir denne informasjonen.

Barn under 12 år (< 40 kg)

Enkelt doser til barn på under 15 mg/kg og døgndoser på 30-45 mg/kg anses i nyere litteratur for å være suboptimale og det er fare for at barn påføres unødvendig smerte. For å forhindre at barn blir behandlet med suboptimale doser paracetamol, bør preparatomtaler der døgndoser på 30-45 mg/kg er angitt oppdateres til 15 mg/kg, hver 4.-6. time, maks døgndose 75 mg/kg. Doseringsanbefalinger som å gi paracetamol «3 ganger daglig» er heller ikke i tråd med dagens kunnskap og bør oppdateres til «hver 4.-6. time». Hos premature og barn under 1 måned bør doseringsintervallet økes til hver 8. time grunnet redusert utskilling

Legemiddelverket anbefaler følgende dosering for alle produktomtaler med indikasjon «lett til moderat smerte og feber»:

Enkelt dose: ca 15 mg/kg

Doseringsintervall for barn over 1 måned: hver (4.-)6. time

Doseringsintervall for barn under 1 måned: hver 8. time

Maksimal døgndose peroralt for barn over 1 måned: 75 mg/kg^{6 10}

Maksimal døgndose peroralt for barn under 1 måned: 60 mg/kg.¹⁴

Opptak fra rektal administrasjon er variabel og ofte dårligere enn ved peroral bruk. For rektale preparater anbefaler vi derfor at avsnitt 4.2 i SmPC og tilsvarende avsnitt i PIL gir denne informasjonen.

Reseptfri bruk til barn

For reseptfri bruk uten konsultasjon av lege er en aldersgrense på 3 måneder forsvarlig. Barn yngre enn 3 måneder med feber bør alltid vurderes av lege. Det er ikke nødvendig med en formell resept, men det er viktig med god informasjon på pakning og i pakningsvedlegg om å ta kontakt med lege dersom barn under 3 måneder har feber.

2. Kontraindikasjoner av paracetamol

Legemidler med paracetamol er i Norge kontraindisert ved overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene og ved sykdommer i lever.

Lever sykdom (som kontraindikasjon) er imidlertid angitt på flere ulike måter i de norske preparatomtalen:

- Akutt hepatitt
- Alvorlig hepatocellulær insuffisiens

¹⁰ <https://www.uptodate.com/contents/17161>

¹⁴ <https://unn.no/fag-og-forskning/metodeboker/metodebok-i-nyfodtmedisin>

- Alvorlig hepatocellulær insuffisiens (Child-Pugh >9)
- Alvorlig leversvikt
- Samtidig behandling med legemidler som påvirker leverfunksjonen

Disse begrepene beskriver ulike kliniske tilstander med varierende alvorlighetsgrad. Vi mener at noen av kontraindikasjonene er for strenge og kan bidra til suboptimal behandling.

I det følgende diskuteres ulike nåværende kontraindikasjoner:

«Akutt hepatitt»

Legemiddelverket mener at paracetamol kan brukes ved akutt hepatitt, såfremt denne er mild og forbigående. Leveren har en betydelig reservekapasitet når det gjelder nedbrytning av legemidler, inkludert paracetamol. Det er først ved alvorlig leverinsuffisiens, med økende INR og redusert albumin i blodet, at leverens kapasitet er redusert ¹¹.

Akutt hepatitt inkluderer sykdommer som mononukleose (kysseyske). Mononukleose gir en mild, selvbegrensende hepatitt med forbigående økning i leverenzymmer (ALAT, ASAT og GT). Det er tidligere gitt motstridende råd til om disse pasientene kan få paracetamol eller ikke. Legemiddelverket vurderte dette i 2018, og konkluderte med at paracetamol kan brukes ved behov for symptomlindring ved mononukleose. Denne konklusjonen støttes av de internasjonalt anerkjente oppslagsverkene UptoDate og BMJ Best Practice ^{12 13}.

«Alvorlig leversvikt»

Legemiddelverket mener at «svikt» og «insuffisiens» er synonymer, men ser at leversvikt kan gi assosiasjoner i retning total svikt/kollaps. Vi anbefaler derfor å bruke begrepet «alvorlig leverinsuffisiens».

«Samtidig behandling med legemidler som påvirker leverfunksjonen»

Legemiddelverket mener at ordlyden er for vidtfavnende og uspesifikk. Leveren har en betydelig reservekapasitet og kan håndtere flere legemidler som påvirker leveren. Ordlyden bærer preg av en teoretisk tilnærming. Kontraindikasjonen «alvorlig leverinsuffisiens» ivaretar pasienter som har leverinsuffisiens på grunn av legemiddelbruk. En pasient som tar et legemiddel som metaboliseres gjennom leveren vil derimot ikke automatisk være omfattet av den nye kontraindikasjonen.

Konklusjon og oppsummering – kontraindikasjoner paracetamol

Begrepet alvorlig leverinsuffisiens inkluderer både akutt, alvorlig hepatitt og kronisk leversvikt. Ordet insuffisiens beskriver leverens funksjon i stedet for etiologi, og blir riktigere å bruke fordi det er leverens funksjon som har klinisk betydning.

Legemiddelverket mener at den eneste kontraindikasjonen for paracetamol som er knyttet til leversykdom bør være «alvorlig leverinsuffisiens».

¹¹ Spigset O. 2005. Bruk av legemidler ved nedsatt leverfunksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen*; 125: 2645-6

¹² <https://www.uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis?search=ebv%20infection&source=search>

¹³ <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/123/treatment-algorithm#patientGroup-0-0>

3. Interaksjoner med paracetamol

Legemiddelverket ønsker at alle produkter som inneholder paracetamol oppgir de samme interaksjonene som er listet i interaksjonsdatabasen.no. Dette er en interaksjonsdatabase for norske klinikere, hvor Legemiddelverket kvalitetssikrer grunnlagsdataene. Utredningen bak anbefalingene om hver interaksjon gjøres av en redaksjon som består av eksterne eksperter og Legemiddelverket. Interaksjoner som er markert som «gule» og «røde» er klinisk relevante interaksjoner, og bør inkluderes i produktinformasjonen for paracetamolholdige produkter. Røde interaksjoner er kombinasjoner som bør unngås. Det er per dags dato ingen røde kombinasjoner for paracetamol. Gule interaksjoner betyr at man bør ta forholdsregler. Denne kategorien brukes hvis de farmakodynamiske interaksjonene er mindre dramatiske enn i rød kategori, eller hvis de farmakokinetiske interaksjonene fører til mindre enn 5 ganger økning i konsentrasjonen eller en reduksjon i konsentrasjonen på mindre enn 80 %.

Konklusjon - interaksjoner

Legemiddelverket anbefaler at alle MT-innehavere av paracetamolholdige produkter oppdaterer sin produktinformasjon med kliniske relevante interaksjoner fra interaksjonsdatabasen (gule og røde interaksjoner i Legemiddelverkets interaksjonsdatabase).

MT-innehavere må ha prosedyrer på plass som sikrer at oppdateringer i databasen fører til oppdateringer i produktinformasjonen.