

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Accord 500 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett à 500 mg innehåller 418,5 mg natrium och 100 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Brustablett.

Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, slät på båda sidor med en citrondoft.

Diameter: cirka 25,4 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttlig smärta och/eller feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Maximal daglig dos ska inte överskridas på grund av risken för allvarlig leverskada (se avsnitt 4.4 och 4.9),

Vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg (>15 år):

1-2 tabletter (500 mg – 1 gram) var 4-6:e timme efter behov.

Vanligtvis behöver man inte överstiga 3 gram paracetamol per dygn (6 tabletter per dygn).

Den maximala dygnsdosen är 4 gram (8 tabletter per dygn).

Pediatrisk population:

Dosering till barn ska baseras på kroppsvikt och lämplig doseringsform ska användas.

Information om barnets ålder inom den viktgrupp som anges nedan är endast avsedd som vägledning.

Den rekommenderade dosen till barn är 10-15 mg/kg kroppsvikt var 4-6:e timme, 3 till 4 gånger per dygn. Den maximala dosen till barn är 60 mg/kg/dygn uppdelat på 4 doser.

Barn som väger mer än 40 kg (>12 år):

1 tablett (500 mg) var 4-6:e timme. Den maximala dygnsdosen är 2,5 gram (5 tabletter per dygn).

Doseringsintervallet ska alltid vara minst 4 timmar.

Administreringssätt

Oral administrering. Tabletterna ska läggas i ett glas vatten och lösas upp helt innan de sväljes.

Särskilda patientgrupper:

Nedsatt leverfunktion, kronisk alkoholkonsumtion:

Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom måste dosen reduceras eller doseringsintervallet förlängas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen reduceras:

Glomerulär filtrationshastighet	Dos
10-50 ml/min	500 mg var 6:e timme
< 10 ml/min	500 mg var 8:e timme

Äldre patienter:

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas vid användning av paracetamol till patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (inklusive Gilberts syndrom), gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh > 9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktioner, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, dehydrering, alkoholmissbruk och kronisk undernäring.

Kombineras inte med andra analgetika som innehåller paracetamol (t.ex. kombinationsläkemedel).

Högre doser än rekommenderade leder till en risk för svår leverskada.

Kliniska tecken på leverskada startar generellt först efter ett par dagar och klimax ses som regel efter 4-6 dagar. En antidot ska administreras så snart som möjligt. Se även avsnitt 4.9 Överdosering.

Vid hög feber eller tecken på sekundär infektion eller om symtomen varar längre än 3 dagar måste behandlingen omvärderas.

Försiktighet ska iakttas hos astmapatienter som är känsliga för acetylsalicylsyra, eftersom lätta reaktioner på bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

Riskerna vid överdosering är större hos patienter med icke-cirrotisk leverskada på grund av alkoholintag. Försiktighet ska iakttas hos patienter med kronisk alkoholism. I sådana fall ska dosen inte överstiga 2 gram per dygn. Alkohol ska inte användas under behandling med paracetamol.

Hos patienter med glutation-utarmade tillstånd såsom sepsis, kan användningen av paracetamol öka risken för metabolisk acidosis.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin.. Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol

och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Detta läkemedel innehåller 418,5 mg natrium per brustablett, motsvarande 20,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 gram natrium för vuxna) och anses vara högt i natrium.

Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 167,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 g natrium för vuxna) och anses vara högt i natrium.

Paracetamol Accord anses högt i natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats en saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller 100 mg sorbitol (E420) i varje brustablett. Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med en sällsynt hereditär fruktosintolerans (HFI), ska inte använda/ges detta läkemedel.

Effekter på laboratorieprover

Paracetamol kan påverka urinsyratester i serum via fosvolframsyran och blodsockerprover som använder glukosoxidas-peroxidas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Studier har visat att effekten av *warfarin* kan vara förstärkt vid behandling med paracetamol. Effekten tycks öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser om bara 1,5-2,0 g paracetamol per dygn i minst 5-7 dygn. Enkeldoser av paracetamol vid normal dosering anses inte ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för paracetamol

I kliniska studier har enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika (*fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*), visat sig minska plasma-AUC av paracetamol med cirka 60 %. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. rifampicin och johannesört (*hypericum*) misstänks leda till sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom kan det finnas en större risk för leverskada vid behandling med den maximala rekommenderade dosen av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.

Probenecid halverar omedelbart clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Detta torde innebära att dosen av paracetamol kan halveras vid samtidig behandling med *probenecid*.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan höjas av *metoklopramid*, men substanserna kan ges i tillsammans. Absorptionen av paracetamol reduceras av *kolestyramin*. *Kolestyramin* bör inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt ska uppnås.

Zidovudin kan påverka metabolismen av paracetamol och vice versa, vilket kan öka toxiciteten av båda.

Effekter av Paracetamol Accord på farmakokinetiken för andra läkemedel

Paracetamol kan påverka farmakokinetiken för *kloramfenikol*. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol vid kombinationsbehandling.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), till följd av pyroglutamatrelaterad acidosis särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt 4.4.)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken missbildningar, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om det krävs kliniskt, men den lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens bör användas.

Amning

Låga nivåer av paracetamol utsöndras i bröstmjolk. Inga biverkningar på ammande barn har rapporterats. Paracetamol kan användas under amning så länge den rekommenderade dosen inte överskrids. Vid långvarig användning ska försiktighet iakttas.

Fertilitet

Det finns ingen oro för effekter på fertilitet på grund av behandling med paracetamol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av Paracetamol Accord är vanligtvis sällsynta. De vanligaste biverkningar är hudreaktioner och förhöjda levertransaminaser.

Biverkningsfrekvenser specificeras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytrubbningar, stamcellsruddningar, agranulocytos, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, hemolytisk anemi, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Allergier (exklusive angioödem)
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk chock, överkänslighetsreaktioner (som kräver utsättning av behandling)
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hypoglykemi
	ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap
Psykiatriska störningar	Sällsynta	Depression, förvirringstillstånd, hallucination.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Tremor, huvudvärk
Ögon	Sällsynta	Synstörning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Sällsynta	Blödning, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjda levertransaminaser, avvikande leverfunktion, leversvikt, levernekros, gulsot
	Mycket sällsynta	Leverskada

Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Utslag, urtikaria, angioödem, allergisk dermatit
	Mycket sällsynta	Allvarliga hudreaktioner har rapporterats.
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Steril pyuri (grumlig urin), biverkningar på njurarna

Beskrivning av utvalda biverkningar

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamatrelaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutation hos dessa patienter.

Leverskada av paracetamol har uppkommit i samband med alkoholmissbruk. Risken för njurskada kan inte helt uteslutas vid långvarig användning.

Interstitiell nefrit har tillfälligtvis rapporterats efter långvarig användning av höga doser. Vissa fall av *erythema multiforme*, ödem i larynx, anemi, leverförändring och hepatit, njurförändring (gravt nedsatt njurfunktion, hematuri, anures) och yrsel har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonalen uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdoseringar kan konjugationsförmågan i levern mättas, varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutationdepåerna töms vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dagar. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser ska kunna förhindras respektive begränsas.

Toxicitet:

Se nedan under behandling för information om toxiska plasmakoncentrationer. 5 g under 24 timmar till 3½-åringar, 15-20 g till vuxna, 10 g till en alkoholist gav letal intoxication. En toxisk dos till vuxna är som regel 140 mg/kg och till barn cirka 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin osv.) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och kan ge uttalad leverskada även vid små doser. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxication med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2 eller 3 dygn osv.

Symtom:

Några timmar efter intag och under de första 1-2 dagarna kan buksmärtor, illamående och kräkningar uppkomma. Efter 2-3 dagar kan det finnas tecken på leverskada med förhöjda transaminasnivåer, fallande protrombintiden, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglukemi, hypokalemi, hypofosfatemi, metabolisk acidosis, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar som regel efter 4-6 dagar. Njurskada kan förekomma sekundärt

till leverskadan eller som enda eller huvudsakliga toxiska manifestation inom 24-72 timmar efter överdoseringstillfället. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats. Vid extremt höga koncentrationer har medvetenlöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats. Pancytopeni.

Behandling:

Vid behov ventrikeltömning och aktivt kol. Paracetamolkoncentrationen i plasma bör mätas 4 timmar efter intag eller senare. Akutsvar. Falskt låga värden kan uppmätas om acetylcystein redan satts in. Om motilitetshämmande medel intagits bör nytt prov tas 2 timmar efter det första (fördröjd maximal koncentration). Behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein används om paracetamolkoncentrationen ligger över följande värden vid respektive tidpunkter: 1 000 mikromol/l vid 4 timmar, 700 mikromol/l vid 6 timmar och 450 mikromol/l vid 9 timmar efter exponering. Vid samtidig alkoholism, svält, vätskebrist, nedsatt leverfunktion eller medicinering med enzyminducerande läkemedel kan det vara motiverat att sätta gränsen för antidotterapi vid cirka $\frac{3}{4}$ av nämnda värden. Administreringsätt anpassas till omständigheterna (medvetandegrad, kräkningstendens osv.). Intravenös tillförsel av acetylcystein anses dock vara effektivare och säkrare. Dosering av acetylcystein: *Intravenöst* t initialt 150 mg/kg i 200-300 ml isoton infusionslösning under 15 minuter, därefter 50 mg/kg i 500 ml 50 mg/ml glukos under 4 timmar och därefter 6,25 mg/kg/timmar under 16 timmar (75 mg/kg löses i 500 ml isoton glukoslösning och ges under 12 timmar). Vätskemängderna kan vid behov reduceras. Kontakta Giftinformationscentralen för ett särskilt schema. (Under särskilda omständigheter kan acetylcystein ges per oralt om intravenös tillförsel inte är tillgänglig. Kontakta Giftinformationscentralen för information.) Acetylcystein kan ge visst skydd även efter 10 timmar men i sådana fall bör en förlängd behandling administreras. Acetylcystein minskar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt (kontakta gärna Giftinformationscentralen för diskussion). Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Lever- och njursviktterapi krävs ofta om tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation krävas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika och antipyretika, ATC-kod: N02BE01

Paracetamol är ett anilidderivat med analgetiska och antipyretiska effekter liknande acetylsalicylsyra.

Den antipyretiska effekten erhålles genom effekt på värmereglerande centra i hypotalamus varigenom värmeavgivningen ökar. Central effekt är troligen relaterad till hämning av prostaglandinsyntes i hypotalamus.

Latenstiden för den analgetiska effekten är cirka $\frac{1}{2}$ timme. Maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och varar 4-5 timmar. Den antipyretiska effektens förlopp är något långsammare. Latenstiden är således cirka $\frac{1}{2}$ -1 timme, maximal febernedsättning noteras efter 2-3 timmar och effekten varar cirka 8 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paracetamol absorberas väl vid oral administrering. Maximal plasmakoncentration av paracetamol uppnås inom $\frac{1}{2}$ -1 timme.

Distribution

Paracetamol distribueras snabbt till alla vävnader. Koncentrationer i blod, plasma och saliv är jämförbara. Proteinbindning är låg med rekommenderade doser.

Metabolism

Halveringstiden i plasma är cirka 2 timmar. Paracetamol metaboliseras primärt i levern genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del (i terapeutisk dos cirka 3-10 %) metaboliseras oxidativt genom cytokrom P450 och den reaktiva intermediärmetaboliten som bildas binder således preferentiellt till leverns glutation och utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat.

Eliminering

Utsöndring sker via njurarna. Cirka 2-3 % av en terapeutisk dos utsöndras oförändrat, cirka 80-90 % som glukuronid och sulfat och en mindre mängd som cystein- och merkaptursyrederivat.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) är eliminering av paracetamol och dess metaboliter fördröjd.

Äldre

Konjugering är oförändrad hos denna patientgrupp.

Pediatrisk population

Hos nyfödda och barn < 12 år är sulfatkonjugering den huvudsakliga elimineringsvägen och glukuronidering är lägre än hos vuxna. Total eliminering hos barn är jämförbar med den hos vuxna på grund en ökad kapacitet för sulfatkonjugering. Hos barn är bildandet av den toxiska mellanprodukten nedsatt jämfört med hos vuxna. Dessutom har nyfödda en ökad förmåga att öka bildandet av glutation i levern. Därför tycks svår leverskada orsakad av paracetamol vara mer sällsynt hos barn än hos vuxna. Elimineringshalveringstiden för paracetamol är 2-2,5 timmar hos barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra (E330)

Natriumvätekarbonat

Sorbitol (E420)

Vattenfri natriumkarbonat

Povidon

Simetikon

Natriumsackarin

Makrogol

Powdarome lemon premium (aromberedningar, aromämnen, naturliga aromämnen, majs maltodextrin, akaciagummi, alfa-tokoferol)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Tub: Förvara tuben väl försluten. Fuktkänsligt.

Strip: Förvaras i originalbehållaren. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosstrip [4 lager av papper/PE/alu/surlyn (sampolymer av eten/metakrylsyra/zinkmaterial)]. Förpackningar innehållande 6, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 40, 60, 90, 100 och 500 tabletter.

Tablettbehållare och vitt lock av polyeten med inbyggt torkmedel (torra granulat eller kulor av kiselgel och molekylsil) och säkerhetsförsegling innehållande 6, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 40, 60, 90, 100 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57132

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-06-27 / 2023-12-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-23