

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Paracetamol Evolan 24 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 24 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml innehåller 1 mg natriummetabisulfit (E 223), 140 mg sorbitol (E 420), 7 mg propylenglykol (E 1520), 1,7 mg natrium och < 0,01 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar till svagt färgad lösning med jordgubbssmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Paracetamol Evolan 24 mg/ml oral lösning är avsett för användning hos barn.

Dosering

Maximal dygnsdos får ej överskridas på grund av risken för allvarlig leverskada (se avsnitt 4.4 och 4.9). Lägsta möjliga dos som ger effekt bör användas.

Pediatrisk population

Regelbunden dosering minimerar smärta och febersvängningar. Hos barn bör administreringen vara regelbunden, även nattetid, helst med 6 timmars intervall, eller annars med minst 4 timmars intervall.

Den rekommenderade dygnsdosen paracetamol för barn är:

- 10-15 mg/kg kroppsvikt var 4:e till 6:e timme, dock högst 4 gånger per dygn. Maximal dygnsdos: 60 mg/kg kroppsvikt.

Dosen bör främst bestämmas utifrån barnets vikt. Åldersintervallen som anges nedan för respektive viktgrupp tjänar endast som vägledning.

Exempel på dosering enligt kroppsvikt och ungefärlig ålder:

Kroppsvikt	Ålder (ca)	Dos (total dygnsdos)
5-7 kg	3-6 mån	2,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (240 mg)
7-10 kg	6 mån-1 år	3,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (336 mg)
10-15 kg	1-3 år	5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (480 mg)
15-20 kg	3-5 år	7,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (720 mg)
20-25 kg	5-7 år	10 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (960 mg)

Kroppsvikt	Ålder (ca)	Dos (total dygnsdos)
25-30 kg	7-9 år	12,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1200 mg)
30-40 kg	9-12 år	15 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1440 mg)
≥ 40 kg	≥ 12 år	20 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1920 mg)

5 ml oral lösning = 120 mg paracetamol.

Patientens vårdnadshavare bör uppmanas att kontakta läkare om hög feber, tecken på infektion eller symtom kvarstår efter mer än 2 dagars behandling.

Nedsatt njurfunktion

Paracetamol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion och vid allvarligt nedsatt njurfunktion rekommenderas förlängt dosintervall. Om kreatininclearance är lägre än 10 ml/min bör intervallet mellan två doser vara minst 8 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom ska dosen reduceras eller doseringsintervallet förlängas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas hos astmapatienter som är känsliga mot acetylsalicylsyra, då milda reaktioner av bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

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

Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol (t.ex. kombinationsläkemedel) på grund av risken för överdosering. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Allvarlig leverskada kan leda till levertransplantation eller dödsfall. Kliniska tecken på leverskadan debuterar i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Antidot bör ges så tidigt som möjligt. Se även under 4.9 Överdosing.

Underliggande leversjukdomar ökar risken för paracetamolrelaterade leverskador. Patienter som har diagnostiserats med mild till måttlig leverinsufficiens eller måttlig till svår njurinsufficiens bör rådgöra med sin läkare innan de tar detta läkemedel.

Fall av hepatisk dysfunktion/leverskada har rapporterats hos patienter med utarmade glutation-nivåer, såsom de som lider av allvarlig undernäring, anorexia, lågt Body Mass Index eller regelbundet dricker stora mängder alkohol.

Om symtomen kvarstår måste patienten uppsöka medicinsk rådgivning.

Paracetamol ska användas med särskild försiktighet hos patienter med en genetiskt orsakad G-6-PD-brist (favism) då hemolytisk anemi orsakad av en reducerad allokering av glutation kan uppkomma efter administrering av paracetamol.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med 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.

Långvarigt intag av olika slags smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan försämra huvudvärken. Om detta händer eller det finns misstanke om detta bör behandlingen avbrytas.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn och ungdomar.

Patientens vårdnadshavare bör uppmanas att kontakta läkare om hög feber, tecken på infektion eller symtom kvarstår efter mer än 2 dagars behandling.

Paracetamol Evolan innehåller natriummetabisulfit, sorbitol, natrium, propylenglykol och etanol

- Paracetamol Evolan innehåller natriummetabisulfit och kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftvägarna.
- Paracetamol Evolan innehåller 140 mg sorbitol per ml. Patienter med arvsbunden fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.
- Detta läkemedel innehåller 1,7 mg natrium per ml. Detta innebär att en dos upp till 12,5 ml innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill natriumfritt. En dos på 15-20 ml innehåller 25,5-34 mg natrium motsvarande 1,3-1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- Detta läkemedel innehåller 7 mg propylenglykol och mindre än 0,01 mg etanol per ml. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Studier har visat att den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan förstärkas vid behandling med paracetamol. Effekten synes öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser om 1,5 – 2,0 g paracetamol per dygn i minst 5 - 7 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses ej ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner

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 pyroglutamat-relaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt 4.4.)

Effekter av andra läkemedel på paracetamols farmakokinetik

Enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) har i farmakokinetiska studier visats ge minskning till ca 60 % av plasma-AUC av paracetamol. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. rifampicin och johannesört (hypericum) misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom torde risken vara större för leverskada vid behandling med maximal rekommenderad dos av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.

Probenecid i det närmaste halverar 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 kombination. Absorptionen av paracetamol reduceras av kolestyramin. Kolestyramin bör inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt skall uppnås.

Samtidigt intag av läkemedel som fördröjer magtömningen, kan fördröja absorptionen och insättande av effekten av paracetamol.

Effekter av paracetamol på andra läkemedels farmakokinetik

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion.

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 så är kliniskt motiverat men det bör användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning: Paracetamol passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paracetamol Evolan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Med vanliga terapeutiska doser uppträder biverkningar sällan.

Frekvensen av biverkningar klassificeras 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).

Blodet och lymfsystemet Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni och hemolytisk anemi
Immunsystemet Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)	Anafylaksi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)	Bronkospasm
Metabolism och nutrition Ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap
Lever och gallvägar Sällsynt ($> 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)	Förhöjt levertransaminas Leverskada
Hud och subkutan vävnad Sällsynt ($> 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)	Exantem, urtikaria, angioödem Allergisk dermatit

Njurar och urinvägar Mycket sällsynt (<1/10 000)	Njurbiverkningar
--	------------------

Beskrivning av utvalda biverkningar

Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

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). Pyroglutamat-relaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutatation hos dessa patienter.

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns risk för förgiftning, i synnerhet hos äldre patienter, små barn, patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism, hos patienter med kronisk malnutrition samt hos patienter som använder enzyminducerande substanser. Överdoser av paracetamol kan förorsaka leversvikt, vilket kan leda till levertransplantation eller dödsfall.

Symtom

Symtomen på paracetamol-intoxikation är illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärta och dessa symtom inträder oftast inom 24 timmar efter intag.

Överdoser med 7,5 g paracetamol eller mer som engångsdos till vuxna, eller 140 mg/kg kroppsvikt som engångsdos till barn, orsakar levercytolys som kan ge fullständig och irreversibel nekros och leda till hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati, eventuellt åtföljt av koma och dödsfall. Samtidigt har ökade nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin observerats i kombination med reducerade protrombinnivåer, som kan uppträda 12-48 timmar efter administrering. Kliniska symtom på leverskada börjar vanligen märkas efter två dagar och når maximal styrka efter 4-6 dagar. Även i frånvaro av allvarlig leverskada kan akut njursvikt med nekros i njurtubuli förekomma. Andra symtom på överdos med paracetamol, som ej är relaterade till levern, är hjärtmuskelstörningar och pankreatit.

Akutbehandling

- Omedelbar inläggning på sjukhus.
- Innan behandling påbörjas tas så fort som möjligt ett blodprov för bestämning av den initiala plasmakoncentrationen av paracetamol.
- Snabbt avlägsnande av intagen produkt genom magtömning, följt av administrering av aktivt kol (adsorbent) och natriumsulfat (laxativ).
- Dialys kan sänka plasmakoncentrationen av paracetamol.
- Behandlingen består av intravenös eller oral administrering av antidot N-acetylcystein inom 10 timmar efter överdoseringen. N-acetylcystein kan även ges efter 10 timmar, men i sådana fall ska behandlingen pågå under längre tid.
- Symtomatisk behandling.

- Levertest bör göras i början av behandlingen och sedan upprepas var 24:e timme. I de flesta fall återgår levertransaminaserna till normala nivåer inom 1-2 veckor och leverfunktionen återhämtar sig helt. I mycket sällsynta fall kan dock levertransplantation krävas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lätta analgetika och antipyretika, anilider. ATC-kod: N02BE01

Paracetamol har både analgetiska och antipyretiska egenskaper. Det saknar anti-inflammatorisk effekt. Mekanismen bakom den analgetiska effekten är inte helt känd. Paracetamol kan verka huvudsakligen genom att hämma cyklooxygenas som är ett viktigt enzym i prostaglandinsyntesen. Cyklooxygenas i CNS är mer känsligt för paracetamol än perifert cyklooxygenas och det förklarar varför paracetamol har analgetisk och antipyretisk effekt. Paracetamols antipyretiska effekt uppkommer förmodligen genom att det verkar centralt på hypotalamus värmereglerande centrum.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paracetamol absorberas snabbt och fullständigt efter peroral tillförsel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås efter 30 min till 2 timmar.

Distribution

Paracetamol distribueras snabbt till alla vävnader. Koncentrationerna är jämförbara i blod, saliv och plasma. Distributionsvolymen är ca 1 l/kg kroppsvikt. Vid terapeutiska doser är Proteinbindningen försumbar.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två större metabolismvägar: till glukuronsyra (ca 60 %) och till svavelsyrakonjugat (ca 35 %). Den senare vägen mätas snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre väg katalyseras av cytokrom P450 och ger upphov till bildning av en intermediär reagens (N-acetyl-p-bensokinoneimin), som vid normal användning snabbt detoxifieras genom glutathion och utsöndras med urinen, efter konjugering med cystein (ca 3 %) och merkaptopursyra. Hos nyfödda och barn under 12 år är formering av svavelsyrakonjugat den huvudsakliga elimineringsvägen och glukuronidering är mindre omfattande än hos vuxna. Total elimination hos barn är jämförbar med den hos vuxna. Omvänt erhålls en ökning av denna toxiska metabolit vid massiv överdosering, trots ökad kapacitet för formering av svavelsyrakonjugat.

Eliminering

Eliminering sker väsentligen via urinen. 90 % av den intagna dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar, främst som glukuronid (60-80 %) och sulfatkonjugat (20-30 %). Mindre än 5 % utsöndras i oförändrad form. Elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar.

Vid njur- eller leverinsufficiens som följd av överdosering och hos nyfödda är halveringstiden fördröjd. Den maximala effekten är ekvivalent med plasmakoncentrationer. I fall av allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min) är eliminering av paracetamol och dess metaboliter fördröjd. Kapaciteten för konjugering hos äldre är oförändrad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserad) (E 420)
Povidon
Natriumcitrat
Kaliumsorbat
Citronsyramonohydrat
Natriummetabisulfit (E 223)
Sackarinnatrium
Vatten

Jordgubbssmak:

Naturliga smakämnen
Artificiella smakämnen
Propylenglykol (E 1520)
Etanol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun plastflaska (PET) med vitt, barnskyddande skruvlock (polyeten/polypropen).
Doseringspruta 10 ml med 0,5 ml gradering medföljer (polyeten/polystyren).

Förpackningsstorlekar:
60 ml och 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66170

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-12-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-30