

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Evolan 1 g tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 1 g paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita till benvita bikonvexa avlånga tabletter, 19,1 x 9,8 mm, med brytskåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärter, muskelsmärter, som analgetikum vid reumatiska smärter, hyperpyrexia.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

½-1 tablett var 4-6 timme, högst 4 tabletter per dygn.

Ungdomar

10-15 mg/kg kroppsvikt var 4-6 timme, högst 4 gånger/dygn (se doseringstabellen).

Vikt	Ålder	Dosering
>40 kg	>12 år	½-1 tablett var 4-6 timme, högst 4 tabletter per dygn.

Rekommenderad dos bör ej överskridas. Högre dos medför inte någon ökning av den analgetiska effekten.

Patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion:

För patienter som lider av nedsatt lever- eller njurfunktion eller Gilbert´s syndrom bör dosen vara mindre eller intervallen mellan doserna längre.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas 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. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. 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 avsnitt 4.9). Vid hög feber, tecken på sekundär infektion eller om symtomen varar längre än 3 dagar, skall behandlingen omvärderas.

Paracetamol kan vid längre tids användning öka risken för skador på njurarna. Försiktighet bör iaktas hos patienter med måttligt till svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Studier har visat att effekten av *warfarin* 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 iaktas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer.

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. Detta beror på en ökad bildning av möjliga toxiska metaboliter till paracetamol vid induktion.

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.

Effekter av Paracetamol Evolan 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 risk för missbildning, 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 ska ges i 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

Vid användning av terapeutiska doser har paracetamol ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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 ($< 1/10\ 000$).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: hematopoetiska störningar (trombocytopeni, leukopeni, sporadiska fall av agranulocytos, pancytopeni)

Immunsystemet

Mycket sällsynta: kraftiga överkänslighetsreaktioner mot paracetamol (Quinke's ödem, dyspné, minskat blodtryck och chock)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: trötthet

Mindre vanliga: yrsel, nervositet

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: halsbränna

Mycket sällsynta: bronkospasm

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkning

Mindre vanliga: diarré, magsmärtor (inklusive kramp och brännande känsla), förstoppning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: huvudvärk, svettning, hypotermi

Sällsynta: exantem

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

Levertoxicitet, se avsnitt 4.4.

Kliniska och epidemiologiska data visar att förlängd användning av analgetika kan leda till nefropati, inklusive papilläer nekros och interstitial nefrit samt sekundär pyelonefrit.

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 sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26

4.9 Överdoser

Vid överdosering 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. Det är därför av största betydelse att antidot-behandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas. Initialt efter intaget och under de första dyggen förekommer eventuellt buk-smärtor, illamående och kräkningar. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Njurskada kan förekomma. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats.

Toxicitet: 5 g under 24 timmar till 3 ½-åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxication. Toxisk dos till barn och vuxna i regel >140 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande substanser, såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (hypericum) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxication med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Behandling: Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktionen, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Acetylcystein är antidot och behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein kan dock ge visst skydd även efter 10 timmar men då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt. Lever- och njursviktsterapi blir ofta aktuell i de fall tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation bli aktuell.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lätta analgetikum, antipyretika, ATC-kod: N02BE01

Paracetamol är ett anilinderivat med motsvarande analgetiska och antipyretiska egenskaper som acetylsalicylsyra. Paracetamol ger i motsats till acetylsalicylsyra inte upphov till gastrointestinal irritation och tolereras väl även av patienter med ulcus. Paracetamol påverkar inte heller trombocyttaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Den analgetiska effekten sammanhänger troligen med att paracetamolmolekylen kan fånga upp och oskadliggöra fria OH- och O⁻-radikaler, som bildas vid till exempel en vävnadsskada. Paracetamol hämmar inte enzymet prostaglandinsyntetas (vilket NSAID gör). Det är dock möjligt att den analgetiska effekten till en del kan förklaras genom en annan inverkan på syntesen av prostaglandiner och leukotriener. Den antipyretiska effekten beror på påverkan på värmereglerande centra i CNS varigenom värmeavgivningen ökar.

Analgetisk effekt erhålls efter ca ½ timme, maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och durationen är 4-5 timmar. Den antipyretiska effektens förlopp är något långsammare; således är latenstiden ca ½ - 1 timme, maximal febernedsättning erhålls efter 2-3 timmar och effektdurationen är ca 8 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol absorberas väl vid peroral tillförsel. Maximal plasmanivå uppnås inom 30-60 minuter.

Samtidigt intag av föda förlänger absorptionen. Paracetamols halveringstid i plasma är ca 2 timmar.

Paracetamol metaboliseras i levern främst genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del (i terapeutisk dos ca 3-10%) metaboliseras oxidativt genom cytokrom P-450 till en levertoxisk intermediärmetabolit. Denna metabolit konjugeras därefter till leverns glutation och utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Paracetamol och dess metaboliter utsöndras via njurarna. Av en terapeutisk dos utsöndras ca 2-3 % som oförändrat paracetamol, ca 80-90 % som glukuronid och sulfat och en mindre mängd som cystein- och merkaptursyrederivat.

Vid allvarlig lever- eller njursvikt blir metabolismen och elimineringen av metaboliterna långsammare.

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

Natriumstärkelseglykolat
Povidon K30
Pregelatiniserad majsstärkelse
Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning i PVC/Aluminium innehållande 100 tabletter.

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

43606

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-03/2015-12-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-08