FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Evolan 1 g filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 1 g paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett
Vita till benvita kapselformade tabletter 21 x 10 mm med brytskåra på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärtor, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärtor, hyperpyrexi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Vanlig dos är:
Vuxna och ungdomar över 40 kg (över 12 år):
½-1 tablett var 4-6 timme, högst 4 tabletter per dygn. Maximal dos: 4000 mg/dygn
Rekommenderas inte till barn under 12 år.

Rekommenderad dos bör ej överskridas. Högre dos medför inte någon ökning av den analgetiska effekten. Lägsta möjliga dos som ger effekt bör användas.

Nedsatt njurfunktion
Vid nedsatt njurfunktion ska dosen minskas och det kortaste intervallet mellan varje doseringstillfälle ökas till minst 6 timmar:

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

Nedsatt leverfunktion
Paracetamol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom. Dosen ska minskas eller dosintervallet förlängas.

Äldre
Erfarenheten har visat att normal vuxendos är lämplig. Men hos bräckliga, immobila,
äldre patienter, kan en lägre dos eller längre doseringsintervall vara lämpligt.

Kronisk alkoholism
Kronisk överkonsumtion av alkohol kan sänka tröskelvärdet för paracetamol-toxicitet. Hos dessa patienter bör intervallet mellan två doser vara minst 8 timmar. 2 g paracetamol per dag bör ej överskridas.

Vuxna med vikt under 50 kg, eller dehydrering, eller malnutrition (se avsnitt 4.4)
Dosen bör inte överstiga 60 mg/kg/dygn (upp till höghst 2 g/dygn)

Administreringssätt
För oral användning.
Tabletten sväljs med ett glas vatten.

Paracetamol Evolan filmdragerade tabletter är försedda med ett filmöverdrag som blir halt vid kontakt med saliven och därmed går det lättare att svälja tabletten, samtidigt som den karaktäristiska smaken av paracetamol döljs.

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

Långvarig eller frekvent användning bör undvikas. Patienter bör uppmanas att inte samtidigt ta andra läkemedel innehållande paracetamol. Intag av flera dygnsdoser vid ett administreringstillfälle kan allvarligt skada levern, i sådana fall uppstår inte medvetslöshet. Sjukvård ska dock uppsökas omedelbart. 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 Överdosering.
Läkare ska omedelbart rådfrågas vid överdosering, även om patienten mår bra, på grund av risken för irreversibel leverskada (se avsnitt 4.9).
Långvarig användning, förutom under medicinsk uppsikt, kan vara skadlig. Kombination med annat antipyretikum hos ungdomar som behandlas med 60 mg/kg paracetamol dagligen är inte berättigat, förutom i fall av utebliven effekt.
Hos patienter med glutation-utarmade tillstånd såsom sepsis, kan användningen av paracetamol öka risken för metabolisk acidos.

Försiktighet bör iakttas vid användning av paracetamol till patienter med måttlig och svår njurinsufficiens, lindrig till måttlig leverinsufficiens (inklusive Gilberts syndrom), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, alkoholmissbruk, dehydrering och kronisk malnutrition (se avsnitt 4.2).
Fall av hepatisk dysfunktion/leverskada har rapporterats hos patienter med utarmade glutation-nivåer, såsom de som lider av allvarlig undernäring, anorexi, dehydrering, lågt Body Mass Index eller regelbundet dricker stora mängder alkohol.

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

Efter långtidsbehandling (>3 månader) med smärtstillande läkemedel, varannan dag eller oftare, kan huvudvärk utvecklas eller förvärras. Huvudvärk som orsakas av överdosering av smärtstillande läkemedel (MOH – medication overuse headache) ska inte behandlas genom att öka dosen. I sådana fall ska behandling med smärtstillande läkemedel avbrytas efter kontakt med läkare.
Plötsligt avbrytande av långtidsbehandling, hög dos eller felaktig användning kan leda till huvudvärk, trötthet, muskelvärk, nervositet och autonoma symtom. Dessa utsättningssymtom är övergående inom några dagar. Innan de gått över bör ytterligare intag av analgetika undvikas och inte återupptas utan medicinsk rådgivning.

Försiktighet bör iakttas hos astmapatienter som är känsliga mot acetylsalicylsyra, då milda reaktioner av bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).
Om hög feber eller tecken på sekundär infektion inträffar eller om symptomen kvarstår under längre tid än 3 dagar, bör en läkare rådfrågas.

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.

Påverkan på laboratorietester
Paracetamol kan påverka urinsyratester i serum via fosforwolframsyra och blodsockertester via glukos -oxidas-peroxidas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner
Den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan förstärkas av regelbunden användning av paracetamol med ökad risk för blödning. Effekten kan ses redan vid doser på 2 g paracetamol per dygn efter 3 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses inte ha någon betydande effekt.
INR-värdena bör kontrolleras oftare under tiden som denna kombination ges samt efter avbrytande av behandlingen.

Farmakokinetiska interaktioner
Användning av substanser som inducerar leverenzymer, såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, och johannesört (Hypericum perforatum) kan öka levertoxiciteten för paracetamol genom ökad och snabbare formation av toxiska metaboliter. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig behandling med enzyminducerande substanser.

Isoniazid påverkar paracetamols farmakokinetik och kan potentiera levertoxicitet.

Vid samtidig behandling med probenecid bör sänkning av paracetamoldosen övervägas. Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Absorptionshastigheten av paracetamol kan ökas av metoklopramid och domperidon samt.

Absorptionen av paracetamol reduceras av kolestyramin. Intag av kolestyramin och paracetamol bör ske med en timmes mellanrum för att uppnå maximal effekt.

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

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Monitorering av plasmanivåerna av kloramfenikol rekommenderas, om paracetamol kombineras med kloramfenikolbehandling via injektion.

I en farmakokinetisk studie har paracetamol rapporterats minska lamotrigins exponering med 20 %. Den kliniska relevansen är oklar.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic 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 så är kliniskt motiverat men det bör användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning
Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjölk i små mängder. Påverkan på det ammade barnet har ej rapporterats. Paracetamol kan användas av ammande kvinnor så länge den rekommenderade dosen ej överskrids. Vid långtidsbehandling bör försiktighet iakttas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av Paracetamol är generellt sällsynta. De vanligast förekommande biverkningarna är hudbiverkningar och störningar av leverfunktionen.
Frekvensen av biverkningar klassificeras enligt följande: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytrubbningar, störningar i stamcellernas funktion.
	Mycket sällsynta	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni och hemolytisk anemi.
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet (exklusive angioödem).
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Bronkospasm
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hypoglykemi.
Psykiska störningar	Sällsynta	Depression, förvirring, hallucinationer.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Tremor, huvudvärk.
Ögon	Sällsynta	Synstörningar.
Hjärtat	Sällsynta	Ödem.
Magtarmkanalen	Sällsynta	Blödning, buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Störningar av leverfunktionen, leversvikt, levernekros, gulsot.
	Mycket sällsynta	Levertoxicitet.
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Klåda, utslag, svettningar, purpura, angioödem, urtikaria.
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Steril pyuri (grumlig urin) och njurbiverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Yrsel (ej svindel), sjukdomskänsla, pyrexi, sedering, läkemedelsinteraktioner.
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (som kräver utsättning av läkemedlet)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Överdosering och förgiftning

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Några fall av erythema multiforme, ödem i struphuvudet, anafylaktisk chock, anemi, leverförändringar och hepatit, njurförändringar (allvarlig njurfunktionsnedsättning, interstitiell nefrit, hematuri, anures) gastrointestinala effekter och svindel har rapporterats.

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

4.9 Överdosering

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. Överdosering av paracetamol kan förorsaka leversvikt, vilket kan leda till levertransplantation eller dödsfall.

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 dygn. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas. Akut pankreatit har observerats, vanligtvis med hepatisk dysfunktion och levertoxicitet.

Toxicitet: Beträffande toxiska plasmakoncentrationer se nedan under behandling. 5 g under 24 tim till 3½-åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till vuxna i regel 140 mg/kg. Toxisk dos till barn ca 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin m fl) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Symtom: Eventuellt buksmärtor, illamående och kräkningar några timmar efter intaget och under 1:a-2:a dygnet. Från 2:a-3:e dagen tecken på leverskada med transaminasstegringar, fallande protrombinvärde, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglukemi, hypokalemi, hypofosfatemi, metabolisk acidos, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar i regel efter 4-6 dygn. 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 rapporterat. Vid extremt höga koncentrationer har medvetslöshet i kombination med acidos och hyperglykemi observerats, Pancytopeni.

Behandling: Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, 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: Analgetika och antipyretika, anilider. ATC-kod: N02BE01
Paracetamol är ett anilid-derivat med motsvarande analgetiska och antipyretiska egenskaper som acetylsalicylsyra. Paracetamol ger dock ej upphov till gastrointestinal irritation och tolereras även väl av patienter med ulcus. Paracetamol påverkar ej trombocytaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Den antipyretiska effekten erhålles genom påverkan av värmereglerande centra i CNS varigenom värmeavgivningen ökas.

Latenstiden för den analgetiskaeffekten är 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 noteras efter 2-3 timmar och effektdurationen är ca 8 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Paracetamol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter peroral tillförsel.
Maximala plasmakoncentrationen uppnås inom ½-1 timme.

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 låg.
Metabolism
Paracetamol metaboliseras främst i levern via två större metabolismvägar: till glukuronsyra och svavelsyrakonjugat. Den senare vägen mättas snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre del katalyseras av cytokrom P450 (huvudsakligen CYP2E1) och ger upphov till bildning av en intermediär metabolit (N-acetyl-p-bensokinoneimin), som vid normal användning snabbt detoxifieras av glutation och utsöndras med urinen, efter konjugering med cystein och merkaptursyra. Vid överdosering erhålls en ökning av denna toxiska metabolit.
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.

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

Äldre patienter
Konjugeringen är oförändrad i denna patientgrupp

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

Tablettkärna
Pregelatiniserad stärkelse
Magnesiumstearat
Filmdragering
Hypromellos
Makrogol
Propylenglykol
Titandioxid (E 171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister: Genomskinliga PVC/ Aluminium.
Tablettburk (HDPE)

Förpackningsstorlekar:
Blister: 1, 10, 20 och 30, 50, 100, 105 tabletter.
Tablettburk: 100, 105, 200, 300, 400, 500 tabletter

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

55307

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2017-12-12/2022-12-12

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-14