

Paracetamol Novum ABECE

M EF

Evolan

Filmdragerad tablett 500 mg

(Vit, avlång tablett med skåra, 19×8 mm.)

Analgetikum, antipyretikum

Aktiv substans:

Paracetamol

ATC-kod:

N02BE01

Läkemedel från Evolan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-04

Indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärtor, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärter, hyperpyrexia.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämne som anges i Innehåll nedan.

Svår leverinsufficiens.

Dosering

Dosering:

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

Vuxna och ungdomar över 40 kg (över ca 12 år):

1-2 tabletter var 4-6 timme, högst 8 tabletter per dygn.

Maximal dos: 4000 mg/dygn. Paracetamol Novum Abece rekommenderas inte till barn under 40 kg (under 12 år).

Njurinsufficiens

Vid njurinsufficiens ska dosen reduceras.

Vuxna:

<i>Glomerulär filtration</i>	<i>Dos</i>
10 – 50 ml/min	500 mg var 6:e timme
< 10 ml/min	500 mg var 8:e timme

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändigt för äldre.

Administreringssätt:

Ska sväljas. Paracetamol Novum Abece 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.

Varningar och försiktighet

Innehåller paracetamol.

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 Överdoserings.

Underliggande leversjukdomar ökar risken för paracetamolrelaterade leverskador. Patienter som har diagnosticerats 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 glutationnivåer, 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.

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.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn och ungdomar.

Detta läkemedel innehåller 176 mg natrium per tablett, motsvarande 9% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 70% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för natrium. Paracetamol Novum Abece anses ha högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas för dem som ordinerats saltfattig (natriumfattig) kost, t.ex. patienter med hypertoni, hjärt- eller njurinsufficiens.

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), särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt Varningar och försiktighet.)

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.

Effekter av Paracetamol Novum ABECE på andra läkemedels farmakokinetik

Paracetamol kan påverka *kloramfenikols* farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling.

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet. En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken missbildningar, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. 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.

Trafik

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

Biverkningar

Biverkningar orsakade av Paracetamol Novum Abece är generellt sällsynta. De vanligast förekommande biverkningarna är hudbiverkningar och förhöjt levertransaminas.

Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

Mycket vanlig ($>1/10$); vanlig ($> 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($> 1/10\ 000$, $<1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

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
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

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

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner 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 sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoser 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.

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:

Eventuella 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 acidosis, 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 medvetlöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats. Pancytopeni. Akut pankreatit har observerats, vanligtvis med hepatisk dysfunktion och levertoxicitet.

Behandling:

Om befogat ventrikeltömning, kol. S-paracetamol bestämmes tidigast 4 tim efter tablettintaget, akutsvar. Falskt låga värden kan uppmätas om acetylcystein redan satts in. Om motilitetshämmande medel intagits bör nytt prov tas 2 tim efter det första (fördröjd peak-konc). Behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 tim ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein insättes om paracetamolkoncentrationen ligger över följande värden vid respektive tidpunkter: 1000 mikromol/l vid 4 tim., 700 mikromol/l vid 6 tim. och 450 mikromol/l vid 9 tim. efter expositionen. Vid

samtidig alkoholism, svält, vätskebrist, nedsatt leverfunktion eller medicinering med enzyminducerande läkemedel kan det vara motiverat att sätta gränsen för antidotterapi vid ca $\frac{3}{4}$ av nämnda värden. Administreringsätt avpassas efter omständigheterna (medvetandegrad, kräkningstendens etc.): intravenöst tillfört acetylcystein anses dock effektivare och säkrare. Dosering av acetylcystein: *Intravenöst* 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 tim och därefter 6,25 mg/kg/tim under 16 tim (75 mg/kg löses i 500 ml isoton glukoslösning och ges per 12-timmarspass). Vätskemängderna kan vid behov reduceras, kontakta Giftinformationscentralen för speciellt schema.

(Acetylcystein kan undantagsvis ges per oralt om intravenös tillförselväg ej är tillgänglig. Kontakta giftinformationscentralen för information.) Acetylcystein kan ge visst skydd även efter 10 tim och då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt (kontakta gärna giftinformationscentralen för diskussion).

Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Lever- och njursviktterapi 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.

Höga doser av natriumvätekarbonat kan föranleda gastrointestinala symtom såsom rapningar och illamående. Höga doser av natriumvätekarbonat kan försena magtömningen, och därmed möjligen ge en långsammare absorption av paracetamol.

Då höga doser av natriumvätekarbonat kan förorsaka hypernatriemi bör elektrolytbalansen monitoreras och patienter behandlas i enlighet med detta.

Farmakodynamik

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 trombocyttaggregation 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 analgetiska effekten av Paracetamol Novum Abece är ca 15-20 minuter oberoende av födointag. Maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och durationen är 4-5 timmar.

Farmakokinetik

Paracetamol absorberas väl vid peroral tillförsel. Maximal plasmakoncentration av paracetamol efter intag av Paracetamol Novum Abece uppnås efter cirka 30 minuter oberoende av födointag. Paracetamols halveringstid i plasma är ca 2 timmar. Paracetamol metaboliseras i levern främst genom konjugering med glukuronidsyra och sulfat. En mindre del (i terapeutisk dos ca 3-10 %) genomgår cytokrom P450 katalyserad oxidation 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.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 filmdragerad tablett innehåller 500 mg paracetamol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 176 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Talk

Stearinsyra

Pregelatiniserad stärkelse

Povidon

Makrogoler

Titandioxid (E171)

Glycerolmonokaprylokaprat

Poly(vinylalkohol), partiellt hydrolyserad

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för paracetamol är framtagen av företaget Haleon Denmark för Alvedon, Alvedon Comp, Alvedon Novum, Alvedon®, Alvedon® forte, Panodil Brus Apelsin, Panodil® Duo, Therimin Honung & Citron, Therimin Skogsbär

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Paracetamol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Paracetamol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 0.85 \cdot A(100 - 98)$$

$$\text{PEC} = 1.61 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 537906 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA). No metabolism has been assumed in the PEC calculation.

R = 98% removal rate from waste water treatment plant (Reference 9)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10
(ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green Algae (Scenedesmus subspicatus):

IC50 72h (growth) = 134,000 µg/L (OECD 201) (Reference 5)

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 9,200 µg/L (OECD 202) (Reference 7)

Zebra Fish (Brachydanio rerio):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 378,000 µg/L (OECD 203) (Reference 5)

Green Algae (Chlorella vulgaris)

Chronic toxicity

NOEC 72 hours (growth) 46,000 µg/L (OECD 201) (Reference 13)

Water flea (Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 1,000 µg/L (OECD 211) (Reference 10)

Fathead minnow (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

NOEC (survival) = 460 µg/L (OECD 210) (Reference 11)

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) > 1,000,000 µg/L (OECD 209) (Reference 12)

$PNEC = 460/10 = 46 \text{ µg/L}$

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three chronic NOECs. The NOEC for Fathead minnow (=

460 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $1.61/46 = 0.035$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of paracetamol has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Inherent degradability:

99% degradation in 5 days (OECD 302B) (Reference 3)

Simulation studies:

WWTP study:

Biodegradation constant = $58-80 \text{ L g}_{ss}^{-1} \text{ d}^{-1}$ (Reference 6)

Water-sediment study:

50% (DT50) degradation in 3.10 days (OECD 308) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-life, pH 7 > 1 year (TAD 3.09) (Reference 4)

Photolysis:

No Data

Justification of chosen degradation phrase:

Results of biological degradation: Inherent biodegradation = 99% in 5 days (OECD 302B, IUCLID data set). The substance is

inherently biodegradable. The material is expected to be highly removed in wastewater treatment plants, 98% removal (Reference 9). This is supported by a measured biodegradation constant of $58-80 \text{ L g}^{-1}_{\text{ss}} \text{ d}^{-1}$ in a WWTP simulation test (Reference 6).

Biodegradation constants greater than 10 are expected to result in greater than 90% biodegradation. Additionally, a DT50 of 3.1d and a DT90 of 10d was measured (Reference 8) using a water-sediment study (OECD 308) indicating a low potential for persistence. The phrase 'Paracetamol is slowly degraded in the environment' is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow = 0.51 at pH 7 (OECD 107) (Reference 3)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Pow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

85% of the dose is excreted in urine within 24 hrs as free and conjugated paracetamol (Reference 4). For purposes of the risk assessment assume conjugates are converted back into free paracetamol (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Paracetamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Paracetamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on a log Dow < 4.

Please, also see Safety data sheets on
<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Ziagen (Paracetamol) 300mg Film Coated Tablets. ViiV Healthcare UK Ltd., March 2013.
3. European Chemicals Bureau 2000. IUCLID Dataset Paracetamol .
4. AHFS Drug Information, 2002. American Society of Health-System Pharmacists.
5. Henschel, K., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A. 1997. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 220-225.
6. Joss, A., et al. 2006. Water Research 40, 1686-1696.
7. Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K.D., Winter, A. 1989. Water Research 23, No.4, 495-499.
8. Löffler, D., Rombke, J., Meller, M., Ternes, T. 2005. Environmental Science and Technology 39, 5209-5218.
9. Ternes, T. 1998. Water Research 32, No.11 3245-3260.
10. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.230]
4'-Hydroxyacetanilide: Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under semi-static conditions OECD No. 211, Dated August 11, 2011.
11. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.122]
4'-Hydroxyacetanilide: Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) under flow-through conditions, OECD 210, Dated October 14, 2011.

12. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.790]
4'-Hydroxyacetanilide: Activated sludge respiration inhibition test, OECD # 209, Dated August 8, 2011
13. ECHA REACH Registration Paracetamol. National Institute of Technology and Evaluation. 1998. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 500 mg Vit, avlång tablett med skåra, 19×8 mm.

20 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga
förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare