FASS

Panodil® Zapp

M (℞) EF

Evolan

Filmdragerad tablett 500 mg

(Vita, avlånga utan skåra, märkta med P, 19×9 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: 2023-07-01

Indikationer

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot paracetamol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehållsämnen.

Dosering

Vuxna och ungdomar över 40 kg (över 12 år):
500 mg - 1 gram var 4-6 timme, högst 4 gram per dygn.

Rekommenderad dos ska ej överskridas på grund av risken för leverskador, (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdosering).

Äldre patienter
Dosjustering är generellt inte nödvändigt för äldre. Dock för sköra äldre patienter kan dosen behöva reduceras eller doseringsintervallet förlängas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Njurinsufficiens
Vid njurinsufficiens ska dosen reduceras och doseringsintervallet ökas till minst var 6 timme.

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

Varningar och försiktighet

Patienter med misstänkt överdosering ska behandlas omedelbart även om denne mår bra pga risken för mycket allvarlig leverskada, se avsnitt Överdosering.

Långvarigt intag av olika slags smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan försämra huvudvärken. Om detta händer eller det finns misstanke om detta bör behandlingen avbrytas. Överdriven användning kan misstänkas för patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) användande av smärtstillande läkemedel.

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 acidos.

Försiktighet bör beaktas vid användning av paracetamol till patienter med måttlig och svår njurinsufficiens.
Försiktighet vid leversjukdom. 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 även under Överdosering.
Vid hög feber, tecken på sekundär infektion eller om symtomen varar längre än 3 dagar, skall behandlingen omvärderas.

Paracetamol ska användas med särskild försiktighet hos patienter med något av nedanstående tillstånd:

- Leversvikt
- Alkoholism

- Gilberts syndrom (familjär icke-hematolytisk gulsot)
- Vid uttorkning
- Vid undernäring
- Patienter med lågt Body Mass Index
- Äldre som är sköra
- G-6-PD-brist (favism)
- Hemolytisk anemi

Risken för allvarlig leverskada vid överdosering är större hos patienter med icke-cirrotisk alkoholrelaterade leverskador.

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 173 mg natrium per tablett. Det motsvarar 8,7% av WHO rekommenderade högsta dagligt intag av natrium. Maximal dygnsdos motsvarar 69% av WHO rekommenderade högsta dagligt intag av natrium.
Panodil Zapp har högt innehåll av natrium. Detta bör beaktas för patienter ordinerade saltfattig kost t.ex. patienter med hypertoni, hjärt- eller njurinsufficiens.

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.

Farmakokinetiskainteraktioner
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 clearence 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 Panodil Zapp på andra läkemedels farmakokinetik
Paracetamol kan påverka *kloramfenikols* farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling.

Graviditet

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.

Trafik

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

Biverkningar

Biverkningar orsakade av Panodil Zapp är generellt sällsynta. De vanligast förekommande biverkningarna är hudbiverkningar och förhöjt levertransaminas.

Biverkningar rapporterade efter mycket lång erfarenhet av paracetamol anges i nedan tabell enligt organklass och frekvens. 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), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar

Blodet och lymfsystemet Mycket sällsynt (<1/10 000)	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni och hemolytisk anemi
Immunsystemet Mycket sällsynt (<1/10 000)	Anafylaksi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Mycket sällsynt (<1/10 000)	Bronkospasm hos patienter känsliga för acetylsalicylsyra eller andra NSAID
Njurar och urinvägar Mycket sällsynt (<1/10 000)	Njurbiverkningar, steril pyuria (grumligt urin)
Hud och subkutan vävnad Sällsynt (>1/10 000 till <1/1 000) Mycket sällsynt (<1/10 000)	Exantem, urtikaria, angioödem Allergisk dermatit, utslag, klåda, svettning, rodnad. Toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsinducerad dermatit, Steven-Johnson syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos.
Lever och gallvägar	

Sällsynt (>1/10 000 till <1/1 000) Mycket sällsynt (<1/10 000)	Förhöjt levertransaminas Leverskada

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

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

Överdosering

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.
Även ringa överdosering kan leda till leverskador om patienten har andra riskfaktorer som kan orsaka låga glutationnivåer såsom svält, ätstörningar, cystisk fibros, HIV-infektion, dehydrering eller kakexi, eller långvarig medicinering med enzyminducerande läkemedel (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin, primidon, johannesört (hypericum) eller vid kronisk hög alkoholkonsumtion.
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. 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:
Symptom på överdosering av paracetamol inom de första 24 timmarna är blekhet, illamående, kräkningar, aptitlöshet och buksmärtor.
Symptom på leverskada kan uppstå 12 till 48 timmar efter överdoseringstillfället.
Förändringar i glukosmetabolismen och metabolisk acidos kan inträffa. Vid svåra förgiftningsfall kan leverskadan leda till encefalopati, blödningar, hypoglykemi, cerebralt ödem och död.
Vid ett första möte kan patientens symtom vara begränsade till illamående och kräkningar som inte alltid återspeglar förgiftningsgraden och risken för organskador.
Njurskada (njursvikt med akut tubulär nekros, med symtom som stark smärta från ländryggen, hematuri och proteinuri) kan förekomma även utan leverskada.

Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt rapporterat. Vid extremt höga koncentrationer har medvetslöshet i kombination med acidos och hyperglykemi observerats. Pancytopeni.

Behandling:
Även vid avsaknad av tidiga symtom på överdosering ska patienten söka akutmottagning för eventuell bedömning.
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 ¾ av nämnda värden. Administreringssätt avpassas efter omständigheterna (metvetandegrad, 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 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 analgetiska effekten av Panodil Zapp tabletter 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 Panodil Zapp 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. Denne 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 saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 filmdragerad tablett innehåller 500 mg paracetamol.
Hjälpämnen med känd effekt: natrium, 173 mg per tablett.
För fullständigt förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat, pregelatiniserad stärkelse, povidon, majsstärkelse, kaliumsorbat, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, karnaubavax, trikalciumfosfat.
Filmöverdrag: Titandioxid (E171), polydextros, hypromellos, glyceroltriacetat, polyetylenglykol.

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:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R)/(365*P*V*D*100) = 1.5*10^{-6}$ *0.85*A(100-98)

PEC = 1.61 µg/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 = $9*10^6$
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 ug/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 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 ≤ 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 L g^{-1}_{ss} d^{-1} (Reference 6)

Water-sediment study:
50% (DT50) degradation in 3.10 days 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 L g^{-1}_{ss} 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, KD.,Winter, A. 1989. Water Research 23, No.4, 495-499.

8. Loffler, 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 Vita, avlånga utan skåra, märkta med P, 19×9 mm

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

60 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*