FASS

Panodil®

M EF

Evolan

Filmdragerad tablett 500 mg

(filmdragerade, vita avlånga med skåra, 17×7 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: 2023-12-30

Indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärtor, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärtor, hyperpyrexi.
Panodil är avsett för vuxna och ungdomar över 40 kg (över 12 år).

Kontraindikationer

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

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.

Pediatrisk population
Ska inte användas av barn under 40 kg (under 12 år). Panodil tablett kan inte delas i två lika stora doser. Andra lämpliga styrkor och beredningsformer innehållande paracetamol kan användas till barn under 40 kg (under 12 år).

Administreringssätt
Panodil 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.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

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 iakttas vid användning av paracetamol till patienter med måttlig och svår njurinsufficiens.
Försiktighet vid leversjukdom. Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol (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:

- Leverskvikt
- 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.

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

Graviditet

Gravditet: 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 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)	Exantem, urtikaria, angioödem

Mycket sällsynt (<1/10 000)	Allergisk dermatit, utslag, klåda, svettning, rodnad. Toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsinducerad dermatit, Steven-Johnson syndrom, akut g eneraliserad exantematös pustul os.
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 plasmakoncetrationer 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 vuxen 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 effektivera 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 men 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.

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 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.

Farmakokinetik

Paracetamol absorberas väl vid peroral tillförsel. Maximal plasmakoncentation av paracetamol uppnås inom ½-1 timme. 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 P450 och den därvid bildade reaktiva intermediärmetaboliten binds preferentiellt till leverns glutation och utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Utsöndringen sker via njurarna. Av en terapeutisk dos utsöndras ca. 2-3 % oförändrat, 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
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll

Förteckning över hjälpämnen

Tablettens innehåll: Pregelatiniserad majsstärkelse, povidon, stearinsyra.
Dragering: Hypromellos, makrogol, karnaubavax

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

Blisterförpackning: 5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett
Vit, filmdragerad tablett med flata kanter och en brytskåra på ena sidan, 17 x 7 mm. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 500 mg filmdragerade, vita avlånga med skåra, 17×7 mm
20 styck blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare