

Paracetamol Accord

M R F

Accord Healthcare AB

Brustablett 500 mg

(vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, slät på båda sidor med en citrondoft. Diameter: ca. 25,4 mm)

Analgetika och antipyretika.

Aktiv substans:

Paracetamol

ATC-kod:

N02BE01

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-19.

Indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttlig smärta och/eller feber.

Kontraindikationer

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

Dosering

Maximal daglig dos ska inte överskridas på grund av risken för allvarlig leverskada (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdoser),

Vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg (>15 år):

1-2 tabletter (500 mg - 1 gram) var 4-6:e timme efter behov.

Vanligtvis behöver man inte överstiga 3 gram paracetamol per dygn (6 tabletter per dygn).

Den maximala dygnsdosen är 4 gram (8 tabletter per dygn).

Pediatrik population:

Dosering till barn ska baseras på kroppsvikt och lämplig doseringsform ska användas. Information om barnets ålder inom den viktgrupp som anges nedan är endast avsedd som vägledning.

Den rekommenderade dosen till barn är 10-15 mg/kg kroppsvikt var 4-6:e timme, 3 till 4 gånger per dygn. Den maximala dosen till barn är 60 mg/kg/dygn uppdelat på 4 doser.

Barn som väger mer än 40 kg (>12 år):

1 tablett (500 mg) var 4-6:e timme. Den maximala dygnsdosen är 2,5 gram (5 tabletter per dygn).

Doseringsintervallet ska alltid vara minst 4 timmar.

Administreringsätt

Oral administrering. Tabletterna ska läggas i ett glas vatten och lösas upp helt innan de sväljes.

Särskilda patientgrupper:

Nedsatt leverfunktion, kronisk alkoholkonsumtion:

Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom måste dosen reduceras eller doseringsintervallet förlängas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen reduceras:

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

Äldre patienter:

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre.

Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas vid användning av paracetamol till patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (inklusive Gilberts syndrom), gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh > 9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktioner, glukos -6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, dehydrering, alkoholmissbruk och kronisk undernäring.

Kombineras inte med andra analgetika som innehåller paracetamol (t.ex. kombinationsläkemedel).

Högre doser än rekommenderade leder till en risk för svår leverskada.

Kliniska tecken på leverskada startar generellt först efter ett par dagar och klimax ses som regel efter 4-6 dagar. En antidot ska administreras så snart som möjligt. Se även avsnitt Överdoserings Överdoserings.

Vid hög feber eller tecken på sekundär infektion eller om symtomen varar längre än 3 dagar måste behandlingen omvärderas.

Försiktighet ska iaktas hos astmapatienter som är känsliga för acetylsalicylsyra, eftersom lätta reaktioner på bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

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

Hos patienter med glutation-utarmade tillstånd såsom sepsis, kan användningen av paracetamol öka risken för metabolisk acidosis.

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 418,5 mg natrium per brustablett, motsvarande 20,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 gram natrium för vuxna) och anses vara högt i natrium.

Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 167,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 g natrium för vuxna) och anses vara högt i natrium.

Paracetamol Accord anses högt i natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats en saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller 100 mg sorbitol (E420) i varje brustablett. Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med en sällsynt hereditär fruktosintolerans (HFI), ska inte använda/ges detta läkemedel.

Effekter på laboratorieprover

Paracetamol kan påverka urinsyratester i serum via fosvolframsyran och blodsockerprover som använder glukosoxidas-peroxidas.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Studier har visat att effekten av *warfarin* kan vara förstärkt vid behandling med paracetamol. Effekten tycks öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser om bara 1,5-2,0 g paracetamol per dygn i minst 5-7 dygn. Enkeldoser av paracetamol vid normal dosering anses inte ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för paracetamol

I kliniska studier har enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika (*fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*), visat sig minska plasma-AUC av paracetamol med cirka 60 %. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. rifampicin och johannesört (*hypericum*) misstänks leda till sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom kan det finnas en större risk för leverskada vid behandling med den maximala rekommenderade dosen av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.

Probenecid halverar omedelbart 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 tillsammans. Absorptionen av paracetamol reduceras av *kolestyramin*. Kolestyramin bör inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt ska uppnås.

Zidovudin kan påverka metabolismen av paracetamol och vice versa, vilket kan öka toxiciteten av båda.

Effekter av Paracetamol Accord på farmakokinetiken för andra läkemedel

Paracetamol kan påverka farmakokinetiken för *kloramfenikol*. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol vid kombinationsbehandling.

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. (se avsnitt Varningar och försiktighet.)

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 det krävs kliniskt, men den lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens bör användas.

Amning

Låga nivåer av paracetamol utsöndras i bröstmjolk. Inga biverkningar på ammande barn har rapporterats. Paracetamol kan användas under amning så länge den rekommenderade dosen inte överskrider. Vid långvarig användning ska försiktighet iaktas.

Fertilitet

Det finns ingen oro för effekter på fertilitet på grund av behandling med paracetamol.

Trafik

Inga effekter har observerats

Biverkningar

Biverkningar av Paracetamol Accord är vanligtvis sällsynta. De vanligaste biverkningar är hudreaktioner och förhöjda levertransaminaser.

Biverkningsfrekvenser specificeras enligt följande: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytrubbningar, stamcellsruubbningar, agranulocytosis, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, hemolytisk anemi, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Allergier (exklusive angioödem)

	Mycket sällsynta	Anafylaktisk chock, överkänslighet sreaktioner (som kräver utsättning av behandling)
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hypoglykemi
Psykiatriska störningar	Sällsynta	Depression, förvirringstillstånd, hallucination.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Tremor, huvudvärk
Ögon	Sällsynta	Synstörning
Andningsvägar, bröstorg och medi astinum	Mycket sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Sällsynta	Blödning, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjda levertransaminaser, avvikande leverfunktion, leversvikt, levernekros, gulsot
	Mycket sällsynta	Leverkada
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Utslag, urtikaria, angioödem, allergisk dermatit
	Mycket sällsynta	Allvarliga hudreaktioner har rapporterats.
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Steril pyuri (grumlig urin), biverkni ngar på njurarna

Leverkada av paracetamol har uppkommit i samband med alkoholmissbruk. Risken för njurskada kan inte helt uteslutas vid långvarig användning.

Interstitiell nefrit har tillfälligtvis rapporterats efter långvarig användning av höga doser. Vissa fall av *erythema multiforme*, ödem i larynx, anemi, leverförändring och hepatit, njurförändring (gravt nedsatt njurfunktion, hematuri, anures) och yrsel 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

Vid överdoseringar kan konjugationsförmågan i levern mätas, 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 dagar. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser ska kunna förhindras respektive begränsas.

Toxicitet:

Se nedan under behandling för information om toxiska plasmakoncentrationer. 5 g under 24 timmar till 3½-åringar, 15-20 g till vuxna, 10 g till en alkoholist gav letal intoxication. En toxisk dos till vuxna är som regel 140 mg/kg och till barn cirka 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin osv.) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och kan ge uttalad leverskada även vid små doser. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxication med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2 eller 3 dygn osv.

Symtom:

Några timmar efter intag och under de första 1-2 dagarna kan buksmärtor, illamående och kräkningar uppkomma. Efter 2-3 dagar kan det finnas tecken på leverskada med förhöjda transaminasnivåer, fallande protrombinvärden, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglukemi, hypokalemi, hypofosfatemi, metabolisk acidosis, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar som regel efter 4-6 dagar. 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 har rapporterats. Vid extremt höga koncentrationer har medvetlöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats. Pancytopeni.

Behandling:

Vid behov ventrikeltömning och aktivt kol. Paracetamolkoncentrationen i plasma bör mätas 4 timmar efter intag eller senare. Akutsvar. Falskt låga värden kan uppmätas om acetylcystein redan satts in. Om motilitetshämmande medel intagits bör nytt prov tas 2 timmar efter det första (fördröjd maximal koncentration). Behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein används om paracetamolkoncentrationen ligger över följande värden vid respektive tidpunkter: 1 000 mikromol/l vid 4 timmar, 700 mikromol/l vid 6 timmar och 450 mikromol/l vid 9 timmar efter exponering. Vid samtidig alkoholism, svält, vätskebrist, nedsatt leverfunktion eller medicinering med enzyminducerande läkemedel kan det vara motiverat att sätta gränsen för antidotterapi vid cirka ¾ av nämnda värden. Administrerings sätt anpassas till omständigheterna (medvetandegrad, kräkningstendens osv.). Intravenös tillförsel acetylcystein anses dock vara effektivare och säkrare. Dosering av acetylcystein: *Intravenöst* t 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 timmar och därefter 6,25 mg/kg/timmar under 16 timmar (75 mg/kg löses i 500 ml isoton glukoslösning och ges under 12 timmar). Vätskemängderna kan vid behov reduceras. Kontakta Giftinformationscentralen för ett särskilt schema. (Under särskilda omständigheter kan acetylcystein ges per oralt om intravenös tillförsel inte är tillgänglig. Kontakta Giftinformationscentralen för information.) Acetylcystein kan ge visst skydd även efter 10 timmar men i sådana fall bör en förlängd behandling administreras. Acetylcystein minskar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt (kontakta gärna Giftinformationscentralen för diskussion). Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Lever- och njursviktterapi krävs ofta om tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation krävas.

Farmakodynamik

Paracetamol är ett anilidderivat med analgetiska och antipyretiska effekter liknande acetylsalicylsyra.

Den antipyretiska effekten erhålles genom effekt på värmereglerande centra i hypotalamus varigenom värmeavgivningen ökar. Central effekt är troligen relaterad till hämning av prostaglandinsyntes i hypotalamus.

Latenstiden för den analgetiska effekten är cirka ½ timme. Maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och varar 4-5 timmar. Den antipyretiska effektens förlopp är något långsammare. Latenstiden är således cirka ½-1 timme, maximal febernedsättning noteras efter 2-3 timmar och effekten varar cirka 8 timmar.

Farmakokinetik

Absorption

Paracetamol absorberas väl vid oral administrering. Maximal plasmakoncentration av paracetamol uppnås inom ½-1 timme.

Distribution

Paracetamol distribueras snabbt till alla vävnader. Koncentrationer i blod, plasma och saliv är jämförbara. Proteinbindning är låg med rekommenderade doser.

Metabolism

Halveringstiden i plasma är cirka 2 timmar. Paracetamol metaboliseras primärt i levern genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del (i terapeutisk dos cirka 3-10 %) metaboliseras oxidativt genom cytokrom P450 och den reaktiva intermediärmetaboliten som bildas binder således preferentiellt till leverns glutation och utsöndras som cystein och merkaptursyrekonjugat.

Eliminering

Utsöndring sker via njurarna. Cirka 2-3 % av en terapeutisk dos utsöndras oförändrat, cirka 80-90 % som glukuronid och sulfat och en mindre mängd som cystein- och merkaptursyrederivat.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Konjugering är oförändrad hos denna patientgrupp.

Pediatrik population

Hos nyfödda och barn < 12 år är sulfatkonjugering den huvudsakliga elimineringsvägen och glukuronidering är lägre än hos vuxna. Total eliminering hos barn är jämförbar med den hos vuxna på grund en ökad kapacitet för sulfatkonjugering. Hos barn är bildandet av den toxiska mellanprodukten nedsatt jämfört med hos vuxna. Dessutom har nyfödda en ökad förmåga att öka bildandet av glutation i levern. Därför tycks svår leverskada orsakad av paracetamol vara mer sällsynt hos barn än hos vuxna. Elimineringshalveringstiden för paracetamol är 2-2,5 timmar hos barn.

Prekliniska uppgifter

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

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 500 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett à 500 mg innehåller 418,5 mg natrium och 100 mg sorbitol (E420).

Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra (E330)

Natriumvätekarbonat

Sorbitol (E420)

Vattenfri natriumkarbonat

Povidon

Simetikon

Natriumsackarin

Makrogol

Powdarome lemon premium (aromberedningar, aromämnen, naturliga aromämnen, majs maltodextrin, akaciagummi, alfa-tokoferol)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för paracetamol är framtagen av företaget Sanofi AB för

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

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att paracetamol är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Paracetamol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 91,10 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 664995.669778993 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

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

V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC₅₀ 72 h (growth rate): > 100 000 µg/L

NOEC 72 h (growth rate): ≥ 100 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 201

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

NOEC 21 d (reproduction): 100 µg/L

NOEC 21 d (mortality): 1 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 211

(Ref III)

Fish (Danio rerio):

NOEC 30 dph (mortality/survival): 3 160 µg/L

NOEC 30 dph (hatching success, body length, body weight): > 10 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 210

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 10 µg/L (long-term results from at least three species representing three trophic levels, assessment factor: 10)

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used.

NOEC for *Daphnia magna* 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 = 91,10/10 = 9.110

1 < PEC/PNEC ≤ 10: Use of paracetamol has been considered to result in moderate environmental risk.

Degradation

No data available, therefore the degradation phrase should be: "*The potential for persistence of paracetamol cannot be excluded, due to lack of data.*"

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log log P = 0.91 (pH unknown, predicted, Chem Axon)

(Ref V)

Justification of chosen bioaccumulation phrase: Since $\log P < 4$, paracetamol has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Paracetamol is excreted via the kidneys.

Paracetamol is metabolized by conjugation to glucuronide and sulfate. A minor part is also oxidatively metabolized and bound to glutathione and excreted as cysteine and mercapturic acid conjugates.

(Ref VI)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Available at <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety->
- II. Sanofi Internal report: Paracetamol: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an algal growth inhibition test. OECD201. Report 135441210, 2019
- III. Sanofi Internal report: Paracetamol: Influence to *Daphnia magna* in a semi-static reproduction test. OECD211. Report 135441221, 2019
- IV. Sanofi Internal report: Paracetamol: Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) in an Early-Life Stage Test. OECD210. Report 135441232, 2019
- V. Drug Bank: log P for paracetamol, retrieved at <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316> 2020-04-21.
- VI. SmPC of Panocod, retrieved from fass.se 2020-04-21.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Tub: Förvara tuben väl försluten. Fuktkänsligt.

Strip: Förvaras i originalbehållaren. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Brustablett.

Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, slät på båda sidor med en citrondoft.

Diameter: cirka 25,4 mm

Förpackningsinformation

Brustablett 500 mg vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, slät på båda sidor med en citrondoft. Diameter: ca. 25,4 mm

10 x 10 tablett(er) strip, 124:83, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare