

Paracetamol ABECE

M EF

Evolan

Oral lösning 24 mg/ml

(Klar till svagt färgad lösning med jordgubbssmak)

Smärtstillande och febernedsättande medel

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: 2019-07-02.

Indikationer

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnittet Hjälppämnerna.
- Svår leverinsufficiens

Dosering

Paracetamol Abece 24 mg/ml oral lösning är avsett för användning hos barn.

Dosering

Maximal dygnsdos får ej överskridas på grund av risken för allvarlig leverskada (se avsnitten Varningar och försiktighet samt Överdoserings). Lägsta möjliga dos som ger effekt bör användas.

Pediatrik population

Regelbunden dosering minimerar smärta och febersvängningar. Hos barn bör administreringen vara regelbunden, även nattetid, helst med 6 timmars intervall, eller annars med minst 4 timmars intervall.

Den rekommenderade dygnsdosen paracetamol för barn är:

- 10-15 mg/kg kroppsvikt var 4:e till 6:e timme, dock högst 4 gånger per dygn. Maximal dygnsdos: 60 mg/kg kroppsvikt.

Dosen bör främst bestämmas utifrån barnets vikt. Åldersintervallen som anges nedan för respektive viktgrupp tjänar endast som vägledning.

Exempel på dosering enligt kroppsvikt och ungefärlig ålder:

Kroppsvikt	Ålder (ca)	Dos (total dygnsdos)
5-7 kg	3-6 mån	2,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (240 mg)
7-10 kg	6 mån-1 år	

		3,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (336 mg)
10-15 kg	1-3 år	5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (480 mg)
15-20 kg	3-5 år	7,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (720 mg)
20-25 kg	5-7 år	10 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (960 mg)
25-30 kg	7-9 år	12,5 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1200 mg)
30-40 kg	9-12 år	15 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1440 mg)
≥ 40 kg	≥ 12 år	20 ml var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn (1920 mg)

5 ml oral lösning = 120 mg paracetamol.

Patientens vårdnadshavare bör uppmanas att kontakta läkare om hög feber, tecken på infektion eller symtom kvarstår efter mer än 2 dagars behandling.

Nedsatt njurfunktion

Paracetamol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion och vid allvarligt nedsatt njurfunktion

rekommenderas förlängt dosintervall. Om kreatininclearance är lägre än 10 ml/min bör intervallet mellan två doser vara minst 8 timmar.

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringsätt

För oral användning.

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 glutation-nivåer, 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.

Långvarigt intag av olika slags smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan försämra huvudvärken. Om detta händer eller det finns misstanke om detta bör behandlingen avbrytas.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn och ungdomar.

Patientens vårdnadshavare bör uppmanas att kontakta läkare om hög feber, tecken på infektion eller symtom kvarstår efter mer än 2 dagars behandling.

Paracetamol Abece oral lösning innehåller natriummetabisulfit och kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Paracetamol Abece oral lösning innehåller 140 mg sorbitol per ml.

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Kalorivärde: 2,6 kcal/g sorbitol.

Detta läkemedel innehåller 1,7 mg natrium per ml. Detta innebär att en dos upp till 12,5 ml innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

En dos på 15-20 ml innehåller 25,5-34 mg natrium motsvarande 1,3-1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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

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.

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

Effekter av Alvedon på andra läkemedels farmakokinetik

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion.

Graviditet

Kategori A.

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

Grupp II.

Paracetamol passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Trafik

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

Biverkningar

Med vanliga terapeutiska doser uppträder biverkningar sällan.

Frekvensen av biverkningar klassificeras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet Mycket sällsynt ($< 1/10000$)	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni och hemolytisk anemi
Immunsystemet Mycket sällsynt ($< 1/10000$)	Anafylaksi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket sällsynt ($< 1/10000$)	Bronkospasm
Lever och gallvägar Sällsynt ($> 1/10000$ till $< 1/10000$)	Förhöjt levertransaminas Leverskada

Mycket sällsynt (<1/10 000)	
Hud och subkutan vävnad Sällsynt (>1/10 000 till <1/10 000) 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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Symtom

Symtomen på paracetamol-intoxikation är illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärta och dessa symtom inträder oftast inom 24 timmar efter intag.

Överdoserings med 7,5 g paracetamol eller mer som engångsdos till vuxna, eller 140 mg/kg kroppsvikt som engångsdos till barn, orsakar levercytolys som kan ge fullständig och irreversibel nekros och leda till hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati, eventuellt åtföljt av koma och dödsfall. Samtidigt har ökade nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin observerats i kombination med reducerade protrombinnivåer, som kan uppträda 12-48 timmar efter administrering. Kliniska symtom på leverskada börjar vanligen märkas efter två dagar och når maximal styrka efter 4-6 dagar. Även i frånvaro av allvarlig leverskada kan akut njursvikt med nekros i njurtubuli förekomma. Andra symtom på överdos med paracetamol, som ej är relaterade till levern, är hjärtmuskelstörningar och pankreatit.

Akutbehandling

- Omedelbar inläggning på sjukhus.
- Innan behandling påbörjas tas så fort som möjligt ett blodprov för bestämning av den initiala plasmakoncentrationen av paracetamol.
- Snabbt avlägsnande av intagen produkt genom magtömning, följt av administrering av aktivt kol (adsorbent) och natriumsulfat (laxativ).
- Dialys kan sänka plasmakoncentrationen av paracetamol.
- Behandlingen består av intravenös eller oral administrering av antidot N-acetylcystein inom 10 timmar efter överdoseringen.

N-acetylcystein kan även ges efter 10 timmar, men i sådana fall ska behandlingen pågå under längre tid.

- Symtomatisk behandling.
- Levertest bör göras i början av behandlingen och sedan upprepas var 24:e timme. I de flesta fall återgår levertransaminaserna till normala nivåer inom 1-2 veckor och leverfunktionen återhämtar sig helt. I mycket sällsynta fall kan dock levertransplantation krävas.

Farmakodynamik

Paracetamol har både analgetiska och antipyretiska egenskaper. Det saknar anti-inflammatorisk effekt. Mekanismen bakom den analgetiska effekten är inte helt känd. Paracetamol kan verka huvudsakligen genom att hämma cyklooxygenas som är ett viktigt enzym i prostaglandinsyntesen. Cyklooxygenas i CNS är mer känsligt för paracetamol än perifert cyklooxygenas och det förklarar varför paracetamol har analgetisk och antipyretisk effekt. Paracetamols antipyretiska effekt uppkommer förmodligen genom att det verkar centralt på hypotalamus värmereglerande centrum.

Farmakokinetik

Absorption

Paracetamol absorberas snabbt och fullständigt efter peroral tillförsel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås efter 30 min till 2 timmar.

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 försumbar.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två större metabolismvägar: till glukuronsyra (ca 60 %) och till svavelsyrakonjugat (ca 35 %). Den senare vägen mättas snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre väg katalyseras av cytokrom P450 och ger upphov till bildning av en intermediär reagens (N-acetyl-p-bensokinoneimin), som vid normal användning snabbt detoxifieras genom glutathion och utsöndras med urinen, efter konjugering med cystein (ca 3 %) och merkaptopursyra. Hos nyfödda och barn under 12 år är formering av svavelsyrakonjugat den huvudsakliga elimineringsvägen och glukuronidering är mindre omfattande än hos vuxna. Total elimination hos barn är jämförbar med den hos vuxna. Omvänt erhålls en ökning av denna toxiska metabolit vid massiv överdosering, trots ökad kapacitet för formering av svavelsyrakonjugat.

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. Vid njur- eller leverinsufficiens som följd av överdosering och hos nyfödda är halveringstiden fördröjd. Den maximala effekten är ekvivalent med plasmakoncentrationer. I fall av allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min) är eliminering av paracetamol och dess metaboliter fördröjd. Kapaciteten för konjugering hos äldre är oförändrad.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml innehåller 24 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml innehåller 1 mg natriummetabisulfit (E 223), 140 mg sorbitol (E 420) och ca 1,7 mg natrium.

Övriga hjälpämnen: glycerol, sorbitol, flytande (icke-kristalliserad) (E 420), povidon, natriumcitrat, kaliumsorbat, citronsyramonohydrat, natriummetabisulfit (E 223), sackarinnatrium, vatten

Jordgubbssmak: naturliga smakämnen, artificiella smakämnen, propylenglykol, benzylalkohol, natriumcitrat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för paracetamol är framtagen av företaget GlaxoSmithKline Consumer Healthcare AB för Alvedon[®], Alvedon[®] Dos, Alvedon[®] forte, Curadon[®], Curadon[®] forte

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra låg 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:

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

$$\text{PEC} = 1.66 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 651683.31 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS). 85% excreted unchanged or as conjugates with potency assumed equal to parent, based on metabolism data (Reference 4). 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 $\mu\text{g/L}$ (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)

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)

$PNEC = 460/10 = 0.036 \mu\text{g/L}$

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)

$PEC/PNEC = 1.66/46 = 0.036$, i.e. $PEC/PNEC \leq 1$ 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 = $58-80 \text{ L g}^{-1}_{\text{SS}} \text{ d}^{-1}$ (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. 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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Klar till svagt färgad lösning med jordgubbssmak.

Förpackningsinformation

Oral lösning 24 mg/ml Klar till svagt färgad lösning med jordgubbssmak

100 milliliter flaska, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare