

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol-ratiopharm 500 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg parasetamolia.

Täydellinen apuaineluettelo, kohta. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa jakoura yhdellä puolella, halkaisija 12 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilapäisesti kuumeen alentamiseen.

Lievien ja kohtalaisten kiputilojen, kuten päänsäryn, hammassäryn, kuukautiskipujen, lihas- ja nivelkipujen ja postoperatiivisen kivun oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille ja yli 12-vuotiaille (> 40 kg):
500 mg–1 000 mg 1–3 kertaa vuorokaudessa.

Parasetamolin kerta-annos lapsilla on 15 mg / painokilo, vuorokauden kokonaisannos ei tule ylittää 45 mg/kg.

17–25 kg: ½ tablettia korkeintaan kolme kertaa päivässä.
25–32 kg: ½–1 tablettia korkeintaan kolme kertaa päivässä.
Yli 32 kg: 1 tabletti korkeintaan kolme kertaa päivässä.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai hänellä on Gilbertin oireyhtymä, annosta on pienennettävä tai annosväliä pidennettävä.

Vuorokausiannos ei saa ylittää 2 grammaa ilman erityistä lääkärin ohjeistusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta on pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

<u>Glomerulusten suodatusnopeus</u>	<u>Annos</u>
10–50 ml/min	500 mg 6 tunnin välein
< 10 ml/min	500 mg 8 tunnin välein

Seuraavissa tapauksissa vuorokausiannos ei saa ylittää 60 mg/kg/vrk (enintään 2 g/vrk):

- potilaan paino < 50 kg
- lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, Gilbertin oireyhtymä (familiaalinen ei-hemolyttinen keltaisuus)
- elimistön kuivumistila
- krooninen aliravitsemus
- krooninen alkoholismi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksatoksisia vaurioita voi ilmetä, vaikka aikaisemmin ei olisi todettu maksan toiminnan häiriöitä, jos parasetamolia nautitaan yliannostuksella (aikuisilla yli 6 g) pidemmän aikaa (yli 3 viikkoa).

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on maksan tai munuaisten kohtalainen tai vaikea vajaatoiminta. Pitkäaikaiskäytössä parasetamoli saattaa lisätä munuaisvaurioriskiä.

Muita parasetamolia sisältäviä valmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti.

Parasetamolin käyttö voi lisätä metabolisen asidoosin ja maksan vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on glutationin puutos (esim. aliravitsemuksen yhteydessä), sepsis, jokin maksa- tai munuaissairaus, krooninen kuivumistila tai alkoholiriippuvuus.

Parasetamolin ja flukloksasilliinin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMA:n) riski on suurentunut etenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sepsis, aliravitsemus tai muu glutationivajeen syy (esim. krooninen alkoholismi), samoin kuin käytettäessä parasetamolista enimmäisannoksia päivittäin. Tarkkaa seurantaa, mukaan lukien virtsan 5-oksoproliinin mittaamista, suositellaan.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Parasetamoli metaboloituu maksaentsyymi sytokromi P450 kautta (katso kohta 5.2). Samanaikainen käyttö CYP 450 entsyymi-indusojien, kuten tiettyjen unilääkkeiden/rauhottavien lääkkeiden, antiepileptien (fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiinin kanssa lisää parasetamolin mahdollisten toksisten metaboliittien muodostumista ja maksatoksisuuden ilmenemistä.

Metoklopramidi saattaa nopeuttaa ja kolestyramiini vähentää parasetamolin imeytymistä.

Samanaikaisessa käytössä kloramfenikolin plasmapitoisuus saattaa kohota.

Varfariinin antikoagulanttivaikutus saattaa lisääntyä parasetamolin pitkäaikaiskäytön seurauksena.

Alkoholi saattaa lisätä parasetamolin maksatoksisuutta.

Probenesidi hidastaa useiden parasetamolin metaboliittien eliminaatiota ja saattaa näin lisätä parasetamolin maksatoksisuutta.

On syytä varovaisuuteen, kun parasetamolia käytetään samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa, sillä samanaikaiseen käyttöön on liittynyt suurentuneesta anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia etenkin niillä potilailla, joilla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Raskaana olevista naisista olemassa oleva laaja tietomäärä ei viittaa epämuodostumien esiintymiseen eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Kliinisesti tarvittaessa parasetamolia voi käyttää raskauden aikana, mutta käytön tulee tapahtua pienimmällä mahdollisella annoksella lyhyimmän mahdollisen ajan ja mahdollisimman harvoin.

Imetys:

Parasetamoli erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta ei kliinisesti merkittäväällä tavalla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Parasetamolilla ei suositeltua annosta käytettäessä ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Raportoidut haittavaikutukset elinryhmittäin ja frekvensseittäin:

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$

Yleisyys tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	Trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, hemolyyttinen anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleisyys tuntematon	Metabolinen asidoosi (riskipotilailla, ks. kohta 4.4)
Hermosto	Yleiset	Uneliaisuus
	Melko harvinaiset	Huimaus, hermostuneisuus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Kurkun polte
	Hyvin harvinaiset	Bronkospasmi (analgeettinen astma)
Ruuansulatuselimistö	Yleiset	Pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinaiset	Ripuli, mahakipu (mukaan lukien krampit ja polte), ummetus
Maksa ja sappi	Hyvin harvinaiset	Maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinaiset	Punoitus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Päänsärky, hikoilu, alilämpö
	Hyvin harvinaiset	Voimakkaat yliherkkyysoireet (Quincken ödeema, hengenahdistus,

		verenpaineen aleneminen, jopa shokki)
--	--	------------------------------------------

Maksatoksisuus, katso kohta 4.4.

Kliiniset/epidemiologiset tiedot antavat näyttöä siitä, että pitkäaikainen analgeettien käyttö voi johtaa nefropatiaan mukaan lukien papillaarisen nekroosin ja interstitiaaliseen nefriittiin sekä sekundaariseen pyelonefriittiin.

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita (lääkkeen aiheuttama Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TNT), yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi [AGEP]).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Parasetamoli metaboloituu maksassa glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi. Parasetamolin yliannostuksessa, kun nämä metaboliaritit kyllästyvät, parasetamolin toksisen metaboliitin muodostuminen lisääntyy. Glutationi inaktivoi tätä metaboliittia. Kun glutationia ei ole saatavilla, toksinen metaboliitti aiheuttaa maksasoluissa vaurioita. Antidootti, asetyylikysteiniini lisää maksan glutationivarastoja.

Myrkylliset annokset:

5 g 24 tunnin aikana 3½ vuotiaalle lapsille, 15–20 g aikuisille ja 10 g alkoholisteille on johtanut kuolemaan. Terveillä maksavaurioita aiheuttava myrkyllinen parasetamoliannos on 150 mg/kg. Aliravitsemus, nestehukka ja entsyymi-induktiota aiheuttava lääkitys, kuten tietyt antiepileptit (fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini), rifampisiini ja mäkikuisma sekä alkoholin säännöllinen suurkulutus ovat maksavaurioiden riskitekijöitä, ja näitä käytettäessä maksavaurioita voi ilmetä jopa vähäisellä parasetamolin yliannostuksella. Jopa subakuutti ”terapeuttinen” yliannostus annoksilla 6 g/päivä yli viikon ajan tai 20 g 2–3 päivän ajan johti myrkyllisiin vaikutuksiin.

Oireet:

Yliannostuksen ensioireita ovat pahoinvointi, oksentelu, anoreksia ja vatsakipu. Maksavaurion kliiniset oireet tulevat esille vasta muutaman päivän kuluttua. Akuutti tubulaarinen nekroosi voi kehittyä. Sydämen rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa ja haimatulehdusta on raportoitu.

Hoito:

Jos nautittu parasetamoliannos on yli 125 mg/kg tai parasetamolipitoisuudet ylittävät seuraavat arvot: 1350 µmol/l 4 tunnin, 990 µmol/l 6 tunnin ja 660 µmol/l 9 tunnin kuluttua lääkkeen nauttimisesta, tulee asetyylikysteiniinihoito aloittaa mahdollisimman pian, mikäli mahdollista 10 tunnin sisällä yliannostuksesta. Asetyylikysteiniini laimennetaan 5 % glukoosein ja sitä infusoidaan ensin 150 mg/kg 15 minuutissa, jatkossa 50 mg/kg 4 tunnissa ja 100 mg/kg 16 tunnissa eli yhteensä 300 mg/kg. Asetyylikysteiniinihoidosta voi olla hyötyä vielä 24–72 tuntia yliannoksen oton jälkeenkin. Antihistamiinihoito on usein tarpeen, sillä asetyylikysteiniini voi aiheuttaa anafylaktisia oireita.

Mikäli suonensisäinen asetyylikysteiniinihoito ei ole mahdollista, voidaan vaihtoehtoisesti antaa metioniiniä

suun kautta annosteltuna 1 g (lapsille) tai 3 kertaa 3 g (aikuisille).

Asetyylikysteiniin käyttö on eduksi myös parasetamolin aiheuttaman metabolisen asidoosin hoidossa.

Parasetamolimyrkytyksessä on syytä konsultoida Myrkytystietokeskusta p. 0800 147 111.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit ja antipyreetit
ATC-koodi: N02BE01

Parasetamolilla on samankaltainen analgeettinen ja antipyreettinen vaikutus kuin salisylaateilla. Parasetamolilla on kuitenkin vain heikko anti-inflammatorinen vaikutus, koska se estää vain heikosti perifeeristä prostaglandiinisynteesiä. Toisin kuin monet muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet parasetamoli ei aiheuta haavaumia suolistokanavassa. On olemassa näyttöä erillisestä aivojen prostaglandiinisynteesin inhibitiosta. Lisäksi parasetamoli inhiboi endogeenisten pyrogeenien vaikutusta hypotalaamisessa lämmönsäätelykeskuksessa. Parasetamolilla ei ole vaikutusta trombosyyttiaggregaatioon eikä vuotoaikaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Parasetamoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti GI-kanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–60 minuutissa. Ruoka hidastaa imeytymistä. Parasetamoli jakaantuu varsin yhtenäisesti elimistön nesteisiin ja sitoutuu heikosti plasman proteiineihin (< 20 %). Keskimääräinen jakaantumistilavuus on 0,9 l/kg. Parasetamoli metaboloituu lähes täydellisesti (> 95 %) maksassa pääasiassa glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi (yhteensä n. 90 %). Pieni osa (< 5 %) metaboloituu CYP 2E1 katalysoimana. Tämän reitin välivaiheessa syntyy toksista N-asetyyli-p-betsokinoni-imiiniä, joka normaalisti sidotaan glutationilla ja eritetään elimistöstä kysteini- ja merkaptuurikonjugaatteina. Parasetamolin keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika plasmassa on 2,3 tuntia. Metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Vaikeassa munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa metabolia ja metaboliittien eliminaatio on hidastunut.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä ja rotilla parasetamoli on pitkäaikaisaltistuksessa aiheuttanut GI-kanavan vaurioita, verenkuvanmuutoksia sekä maksan ja munuaisten parenkyymivaurioita jopa kuolioita.

Muutokset johtuvat parasetamolin vaikutusmekanismista (katso kohta 5.1). Myös ihmisistä on löydetty myrkyllisiä metaboliitteja. Kynnysannokset näille muutoksille ovat kymmeniä kertoja suurempia kuin kliinisesti käytettävät annokset. Parasetamolin pitkäaikaiskäytössä ihmisillä havaitun maksatoksisuuden vuoksi (katso kohta 4.4) parasetamolialia ei suositella käytettäväksi pitkiä aikoja.

Pitkäaikaistutkimukset rotilla ja hiirillä osoittivat, ettei parasetamoli ole genotoksinen, teratogeeninen tai karsinogeeninen ei-maksatoksilla annoksilla.

Parasetamoli läpäisee istukan. Eläinkokeiden ja tähänastisen humaanikäyttökokemuksen perusteella aineella ei ole haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen, raskauteen tai sikiöön.

Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Maissitärkkelys
Talkki
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20, 30 ja 100 tablettia PVC /Al -läpipainopakkauksessa.
100 tablettia HDPE -purkissa, jossa on PP -korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3,
D-89079 Ulm
Germany

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16401

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.10.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.10.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol-ratiopharm 500 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit, rund, bikonvex tablett försedd med brytskåra på den ena sidan och en diameter på 12 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För tillfällig användning som febernedsättande medel.

För symtomatisk behandling av lindriga och måttliga smärttillstånd, såsom huvudvärk, tandvärk, menstruationssmärter, muskel- och ledvärk samt postoperativ smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år (> 40 kg):
500 mg–1 000 mg 1–3 gånger dagligen.

Engångsdosen till barn är 15 mg paracetamol/kg kroppsvikt. Den totala dygnsdosen får inte överskrida 45 mg/kg.

17–25 kg: ½ tablett högst tre gånger dagligen.
25–32 kg: ½–1 tablett högst tre gånger dagligen.
Över 32 kg: 1 tablett högst tre gånger dagligen.

Nedsatt leverfunktion

Vid fall av nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom ska dosen minskas eller dosintervallet förlängas. Dygnsdosen får inte överskrida 2 gram utan särskild instruktion av läkare.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska minskas om patientens njurfunktion är nedsatt.

<i>Glomerulär filtrationshastighet</i>	<i>Dos</i>
----------------------------------------	------------

10–50 ml/min	500 mg var 6:e timme
< 10 ml/min	500 mg var 8:e timme

I följande fall får dygnsdosen inte överskrida 60 mg/kg/dygn (högst 2 g/dygn):

- patientens vikt < 50 kg
- lindrig eller måttlig leverinsufficiens, Gilberts syndrom (familjär icke-hemolytisk ikterus)
- dehydrering
- kronisk malnutrition
- kronisk alkoholism.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Om paracetamol tas i överdoser (hos vuxna mer än 6 g) under en längre tid (mer än 3 veckor) kan skador orsakade av levertoxicitet uppkomma även om inga störningar i leverns funktion konstaterats tidigare.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med måttlig eller svår lever- eller njurinsufficiens. Vid långtidsbruk kan paracetamol öka risken för njurskador.

Inga andra preparat innehållande paracetamol får användas samtidigt.

Paracetamol kan öka risken för metabolisk acidosis och leverinsufficiens hos patienter med brist på glutation (t.ex. i samband med malnutrition), sepsis, någon lever- eller njursjukdom, kronisk dehydrering eller alkoholberoende.

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.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Paracetamol metaboliseras via leverenzymerna i cytokrom P450-systemet (se avsnitt 5.2). Ett samtidigt bruk av substanser som inducerar CYP 450-enzym, såsom vissa sömnmedel/lugnande medel, antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och rifampicin, ökar risken för möjlig uppkomst av toxiska paracetamolmetaboliter och förekomst av levertoxicitet.

Metoklopramid kan göra upptaget av paracetamol snabbare än vanligt, medan kolestyramin kan göra upptaget långsammare.

Vid samtidigt bruk av kloramfenikol kan halten av kloramfenikol i plasma öka.

Antikoagulanteffekten av warfarin kan öka till följd av ett långvarigt bruk av paracetamol.

Alkohol kan öka levertoxiciteten hos paracetamol.

Probenecid sänker eliminationshastigheten hos många paracetamolmetaboliter och kan på så vis öka levertoxiciteten hos paracetamol.

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 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier gällande den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för paracetamol *in utero* har inte gett entydigt avgörande resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt, men i så fall bör minsta möjliga dos och kortast möjliga behandlingstid följas. Användning ska dessutom ske så sällan som möjligt.

Amning

Paracetamol utsöndras i bröstmjölk hos människa, men inte i kliniskt signifikanta mängder.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid rekommenderade doser har paracetamol ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De rapporterade biverkningarna presenteras enligt organsystem och frekvens:

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

Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, pancytopeni, hemolytisk anemi
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis (hos riskpatienter, se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dåsighet
	Mindre vanliga	Svindel, nervositet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Brännande känsla i svalget
	Mycket sällsynta	Bronkospasm (analgetisk astma)
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar
	Mindre vanliga	Diarré, magont (inklusive kramper och brännande känsla), förstoppning
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Lever-skador
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Hudrodnad
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Huvudvärk, svettningar, låg kroppstemperatur
	Mycket sällsynta	Kraftiga överkänslighetsreaktioner

		(Quinckes ödem, andnöd, blodtrycksfall, t.o.m. chock)
--	--	-------------------------------------------------------

Levertoxicitet, se avsnitt 4.4.

Kliniska/epidemiologiska data visar att ett långvarigt bruk av analgetika kan leda till nefropati, inklusive papillär nekros och interstitiell nefrit samt sekundär pyelonefrit.

Allvarliga hudreaktioner [läkemedelsorsakat Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TNT), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)] har rapporterats i mycket sällsynta fall.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Paracetamol metaboliseras i levern till glukuronid- och sulfatkonjugat. Då dessa metabolismvägar i samband med en paracetamolöverdosering blir mättade, kommer mängden av paracetamols toxiska metabolit att öka. Glutation inaktiverar denna metabolit. Om glutations inte finns tillräckligt, kommer den toxiska metaboliten att orsaka skador på levercellerna. Acetylkystein, som fungerar som antidot, ökar glutationsreserverna i levern.

Toxiska doser

5 g inom loppet av 24 timmar till barn på 3 ½ år, 15–20 g till vuxna och 10 g till alkoholister är doser som lett till döden. Hos friska personer ligger en toxisk paracetamoldos som orsakar leverskador på 150 mg/kg. Malnutrition, dehydrering och enzyminducerande medicinering, såsom vissa antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin), rifampicin och Johannesört samt regelbunden, hög alkoholkonsumtion utgör riskfaktorer för leverskador, och i samband med dessa kan leverskador uppkomma till och med vid lindriga fall av överdosering med paracetamol. Till och med en subakut, ”terapeutisk” överdos på 6 g/dag i mer än en vecka eller 20 g under 2–3 dagar har lett till toxiska effekter.

Symtom:

De första tecknen på en överdosering är illamående, kräkningar, aptitlöshet och buksmärter. De kliniska symtomen på en leverskada uppkommer först inom loppet av några få dagar. Akut tubulär nekros kan utvecklas. Hjärtrytmrubbningar, hjärtinsufficiens och pankreatit har rapporterats.

Behandling:

Om paracetamoldosen överskrider 125 mg/kg eller paracetamolhalterna är över 1 350 mikromol/l fyra timmar efter intaget, över 990 mikromol/l sex timmar efter intaget, och över 660 mikromol/l nio timmar efter intaget av läkemedlet ska en behandling med acetylkystein sättas in möjligast fort och om möjligt innan 10 timmar förflutit efter intaget av överdosen. Acetylkystein ska spädas med 5 % glukoslösning och ges som en infusion med hastigheten 150 mg/kg under de första 15 minuterna och sedan med hastigheterna 50 mg/kg under 4 timmar samt 100 mg/kg under 16 timmar; d.v.s. totalt 300 mg/kg. En behandling med acetylkystein kan vara till nytta ännu 24–72 timmar efter en överdos. En antihistaminbehandling krävs ofta, eftersom acetylkystein kan ge anafylaktiska symtom.

Om en intravenös acetylkysteinbehandling inte är möjlig, kan man alternativt administrera metionin peroralt i dosen 1 g till barn eller 3 x 3 g till vuxna.

Acetylkystein är till nytta också vid behandling av metabolisk acidosis orsakad av paracetamol.

Vid fall av paracetamolförgiftningar är det skäl att konsultera Giftinformationscentralen på tel. 0800 147 111.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika och antipyretika
ATC-kod: N02BE01

Paracetamol innehar en likartad analgetisk och antipyretisk effekt som salicylaterna. Paracetamol har dock endast svag antiinflammatorisk effekt, eftersom dess hämmande effekt på den perifera prostaglandinsyntesen är ringa. I motsats till många andra icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel orsakar paracetamol inte sår i magtarmkanalen. Bevis på särskild prostaglandinsynteshämmande effekt i hjärnan finns dock. Paracetamol hämmar också effekten av endogena pyrogener i temperaturcentrum i hypotalamus. Paracetamol inverkar varken på trombocytaggregation eller blödningstid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol suggs upp fort och så gott som fullständigt ur GI-kanalen. Maximal koncentration i plasma uppnås inom 30–60 minuter. Intag av föda fördröjer upptaget. Paracetamol distribueras väldigt jämnt i kroppens vätskor och uppvisar en svag bindning till plasmaproteinerna (< 20 %). Distributionsvolymen ligger på i medeltal 0,9 l/kg. Paracetamol metaboliseras så gott som fullständigt (> 95 %) i levern; huvudsakligen till glukuronid- och sulfatkonjugat (sammanlagt cirka 90 %). En liten del (< 5 %) metaboliseras av CYP 2E1. Som mellanprodukt i denna metabolismväg uppkommer toxiskt N-acetyl-p-bensokinonimin, vilket i normala fall binds med hjälp av glutation, för att sedan utsöndras i form av kystein- och merkapturkonjugat. Den skenbara halveringstiden för paracetamol i plasma är i medeltal 2,3 timmar. Metaboliterna utsöndras så gott som enbart via njurarna. Vid svår njur- eller leverinsufficiens är såväl metabolism som eliminering av metaboliterna långsammare än vanligt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långtidsexponering för paracetamol har orsakat GI-skador, förändringar i blodbilden samt parenkymskador och t.o.m. nekros på lever och njurar hos möss och råttor.

Dessa förändringar beror på paracetamols verkningsmekanism (se avsnitt 5.1). Giftiga metaboliter har också återfunnits hos människa. Tröskeldoserna för dessa förändringar är dock tiotals gånger större än de doser som är i klinisk användning. På grund av den levertoxicitet som observerats vid långtidsanvändning hos människa (se avsnitt 4.4) rekommenderas inte långvarigt bruk av paracetamol.

Långtidsstudier på möss och råttor har visat att paracetamol inte är gentoxiskt, teratogent eller karcinogent vid icke-levertoxiska doser.

Paracetamol passerar placenta. På basen av hittills utförda djurförsök och erfarenhet från användning hos människa har läkemedlet inga negativa effekter på fertilitet, graviditet eller foster.

Gängse studier med utvärdering av reproduktionseffekter och effekter på utveckling i enlighet med dagens standard finns inte att tillgå.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon
Kroskarmellosnatrium
Majsstärkelse
Talk
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20, 30 och 100 tabletter i blister av PVC/Al.
100 tabletter i burk av HDPE försedd med lock av PP.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16401

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08.10.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 20.10.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.5.2022