

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol Codramol 500 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg parasetamolia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletit ovat valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia, jakourteellisia tabletteja. Tablettien mitat ovat 18,6 mm (pituus) x 8,4 mm (leveys).  
Tabletin voi jakaa yhtä suurin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Särky- ja kuumetilojen, kuten nuhakuumeeseen ja influenssaan liittyvän lievän tai kohtalaisen kivun ja kuumeen, päänsärlyn, lihaskipujen ja hammassärlyn hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

##### Aikuiset:

1–2 tablettia neljä kertaa vuorokaudessa. Annosten välillä on pidettävä vähintään 4 tunnin tauko.  
Älä ylitä 4 gaa (8 tablettia) 24 tunnin kuluessa.

##### Pediatriset potilaat:

**Painon mukaan määritetty annostus on noudatettava.** Lapsen ikä painon mukaan on tiedoksi.  
Parasetamolin suositeltu vuorokausiannos on noin 60 mg/kg, jaettuna 4 tai 6 annokseen, eli 15 mg/kg 6 tunnin välein.

##### 7–10-vuotiaat lapset (25–32 kg):

½–1 tablettia tarvittaessa enintään 4 kertaa vuorokaudessa

##### 10–12-vuotiaat lapset (32–40 kg):

1 tabletti tarvittaessa enintään 4 kertaa vuorokaudessa

##### 12–15-vuotiaat nuoret (41–50 kg):

1–1½ tablettia tarvittaessa enintään 4 kertaa vuorokaudessa

##### 16–18-vuotiaat nuoret (>50 kg):

kuten aikuiset.

##### Heikentynyt munuaisten toiminta:

Kun parasetamolia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on suositeltavaa pienentää annosta ja pidentää annosväliä vähintään 6 tuntin.

Glomerulus filtraatio	ANNOS
10–50 ml/min	500 mg 6 tunnin välein
<10 ml/min	500 mg 8 tunnin välein

*Heikentynyt maksan toiminta:* Annosta voidaan joutua pienentämään tai annosväliä pidentämään potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on Gilbertin oireyhtymä.

**Vuorokausiannos ei saa ylittää 2 g:aa, ellei lääkäri ole toisin määrännyt.**

#### Iäkkäät potilaat:

Kokemus on osoittanut, että normaali aikuisten annos on sopiva. Heikkokuntoisten, vähän liikkuvien iäkkäiden potilaiden kohdalla annoksen pienentäminen tai annosvälin pidentäminen saattaa kuitenkin olla aiheellista (ks. kohta 4)

On käytettävä pienintä mahdollista tehokasta annosta.

#### Antotapa:

Suun kautta.

Tabletit voidaan niellä veden kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys parasetamolille, propasetamolihydrokloridille (parasetamolien aihelääke) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

Sisältää parasetamolia. Älä käytä muiden parasetamolia sisältävien valmisteiden kanssa. Samanlainen käyttö muiden parasetamolia sisältävien valmisteiden kanssa voi johtaa yliannostukseen. Parasetamolien yliannostus voi aiheuttaa maksan vajaatoimintaa, joka voi johtaa maksansiirtoon tai kuolemaan.

Älä ylitä ilmoitettua annosta.

Parasetamolien suurinta sallittua vuorokausiannosta (4 g/vrk) ei saa ylittää.

Suurempien parasetamolien annosten ottaminen voi johtaa maksavaurioon potilailla, joilla on seuraavia riskitekijöitä:

- suurten alkoholimäärien säännöllinen käyttö
- tilat, joissa potilas kärsii glutationin puutteesta, esim. syömishäiriöt tai nälkintymä
- samanlainen, pitkäaikainen hoito lääkkeillä, jotka indusoivat maksan entsyymejä, esim. karbamatsipini, fenytoini, primidoni, rifampisiini tai makkuisma (ks. kohta 4.5)

Vuorokausiannos ei saa ylittää 60 mg/kg/vrk (enintään 2 g/vrk) seuraavissa tapauksissa:

- lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, Gilbertin oireyhtymä (perinnöllinen ei-hemolyttinen keltaisuus)
- kuivuminen
- krooninen aliravitsemus
- krooninen alkoholismi
- paino alle 50 kg

Parasetamolia tulee käyttää varoen seuraavissa tapauksissa:

- Heikentynyt maksan toiminta

- Krooninen alkoholismi
- Heikentynyt munuaisten toiminta ( $GFR \leq 50$  ml/min)
- Gilbertin oireyhtymä (perinnöllinen ei-hemolyttinen keltaisuus)
- Samanaikainen lääkehoito valmisteilla, jotka vaikuttavat maksan toimintaan
- Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puute
- Hemolyttinen anemia
- Glutathionin puute
- Kuivuus
- Krooninen aliravitsemus
- Paino alle 50 kg
- Iäkkäät potilaat
- Sydän- ja keuhkosairaudet
- Astmapotilaat, jotka ovat herkkiä asetyylisalisyylihapolle

Parasetamolien 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 glutathionivajeen syy (esim. krooninen alkoholismi), samoin kuin käytettäessä parasetamolia enimmäisannoksia päivittäin. Tarkkaa seurantaa, mukaan lukien virtsan 5-oksoproliinin mittaamista, suositellaan.

Parasetamolien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoissa tapauksissa vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.8). Nämä vakavat yliherkkyysoireyhtymät voivat olla hengenvaarallisia. Parasetamolien käyttö on lopetettava heti ihooireiden, limakalvovaurioiden tai muiden yliherkkyyteen viittaavien ensireiden ilmaantuessa.

Klininen tilanne on arvioitava uudelleen, jos kipu kestää yli 5 vuorokautta tai kuume yli 3 vuorokautta tai jos esiintyy muita oireita tai ne pahenevat.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:*

Parasetamolien säännöllinen käyttö voi tehostaa varfariinin ja muiden kumariinien veren hyytymistä estävää vaikutusta ja lisätä verenvuodon riskiä. Tämä vaikutus voi esiintyä jo 2 000 mg:n vuorokausiannoksilla 3 vuorokauden kuluttua. Satunnaisilla annoksilla ei ole merkittävää vaikutusta verenvuotoalttiuteen. INR-arvojen seurantaa tulee lisätä näiden valmisteiden yhdistelmän käytön aikana ja sen käytön lopettamisen jälkeen.

##### *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:*

Samanaikainen mahan tyhjenemistä tehostavien lääkkeiden kuten metoklopramidin tai domperidonin käyttö nopeuttaa parasetamolien imeytymistä ja sen vaikutuksen alkamista.

Samanaikaiset mahan tyhjenemistä hidastavat lääkkeet (kuten ekseenatidi) voivat viivästyttää parasetamolien imeytymistä ja sen vaikutuksen alkamista.

Kolestyramiini vähentää parasetamolien imeytymistä. Maksimaalisen kipua lievittävän tehon saavuttamiseksi kolestyramiiniä ei saa antaa tunnin sisällä parasetamolien antamisesta.

Isoniatsidi vaikuttaa parasetamolien farmakokinetikkaan ja lisää mahdollisesti maksatoksisuutta.

Probenesidi estää parasetamolien sitoutumisen glukuronihappoon, jolloin parasetamolipuhdistuma pienenee noin puoleen. Parasetamolilannosta on pienennettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti probenesidia.

Maksan entsyymejä indusoivien aineiden, kuten karbametsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, rifampisiinin ja mäkituisman (*Hypericum perforatum*) käyttö voi lisätä parasetamolien

maksatoksisuutta myrkyllisten metabolittien lisääntyneen ja nopeamman muodostumisen johdosta. Entsyymejä indusoivien aineiden samanaikaisen käytön yhteydessä on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta.

Parasetamoli saattaa vaikuttaa kloramfenikolin farmakokinetikkaan. Plasman kloramfenikolipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos parasetamolia käytetään yhdessä kloramfenikolijohdoksen kanssa.

Diureettien vaikutukset voivat heiketä, koska parasetamoli voi vähentää prostaglandiinin munuaisten kautta tapahtuvaa erittymistä ja plasman reniinin toimintaa.

Parasetamoli vähentää pitoisuus-aikakäyrän alle jäävää pinta-alaa (20 %:lla) ja lamotrigiinin puoliintumisaikaa (15 %:lla), jolloin sen vaikutus saattaa estyä sen maksassa tapahtuvan mahdollisen ainevaihdon induktion ansiosta.

Propranololi estää parasetamolin glukuronidaation ja oksidaation tarvittavaa entsyymijärjestelmää. Se voi sen vuoksi tehostaa parasetamolin vaikutusta.

Etyylialkoholi tehostaa parasetamolin toksisuutta maksan parasetamolista johdettujen maksatoksisten metabolittien tuotannon mahdollisen induktion johdosta (ks. kohta 4.4).

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.)

*Vaikutus seulontaan/tutkimuksiin:*

Parasetamoli voi muuttaa virtsahapon ja verensokerin analyttisten tutkimustulosten arvoja.

#### **4.6 Heikkolaikaisuus, raskaus ja imeytys**

##### *Raskaus*

Laaja tutkimustieto parasetamolin raskauden aikaisesta käytöstä ei viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Kliinisesti tarvittaessa parasetamolia voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen, mutta on käytettävä pienintä mahdollista tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan ja mahdollisimman harvoin.

##### *Imeytys*

Vaikka 10–15 g/mln (66,2–99,3 mol/l) enimmäispitoisuuksia on mitattu 1 tai 2 tuntia äidin ottaman 650 mg:n kerta-annoksen jälkeen, imeväisten virtsassa ei havaittu parasetamolia eikä sen metabolitteja. Parasetamolin puoliintumisaika äidinmaidossa on 1,5–3,5 tuntia. Lapsilla ei esiintynyt haittavaikutuksia. Naiset voivat käyttää parasetamolia imetyksen aikana, mutta suositeltua annosta ei saa ylittää. Pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Mitään vaikutuksia ei ole havaittu.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset ovat harvinaisia tavannomaisilla hoitoannoksilla.

Maksavaurioita on kuvattu harvoin parasetamolin terapeuttisia annoksia käytettäessä, mutta maksavaurioiden riski on otettava huomioon potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt maksavaurioita tai jotka käyttävät parasetamolia yhdessä muiden maksaa vahingoittavien aineiden (kuten alkoholi) kanssa.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan.

Esintymistiheydet on määritelty seuraavasti hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Esintymistiheys	Elinjärjestelmä	Oireet
Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Veri ja imukudos	Verihiutaleiden häiriöt, kantasoluhäiriöt, agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, pansytopenia
	Immuunijärjestelmä	Allergiat (ei angioedeema)
	Psykykkiset häiriöt	Masennus (määrittämätön), sekavuus, hallusinaatiot
	Hermosto	Vapina (määrittämätön), päänsärky (määrittämätön)
	Silmät	Näköhäiriöt
	Verisuonisto	Hypotensio
	Ruoansulatuselimistö	Verenvuoto (määrittämätön), vatsakipu (määrittämätön), ripuli (määrittämätön), pahoinvointi, oksentelu
	Maksa ja sappi	Poikkeava maksan toiminta, maksan vajaatoiminta, maksanekroosi, keltaisuus
	Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina, ihottuma, angioedeema, nokkosihottuma, hikoilu, purppura
	Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus, hypertermia
Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )	Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen sokki, yliherkkyysoireet (joka vaatii hoidon keskeyttämistä)
	Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia
	Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkospasmi
	Maksa ja sappi	Maksatoksisuus
	Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vakavia ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
	Munuaiset ja virtsatiet	Sterili pyuria (sameavirtsaisuus) ja munuaishaittavaikutukset
	Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heitehuimaus (ei kiertohuimaus), huonovointisuus, sedaatio, lääkkeiden yhteisvaikutus (määrittämätön)

Interstitiaalista nefriittiä on raportoitu suurien annosten pitkittyneen käytön jälkeen. Joissakin tapauksissa on raportoitu monimuotoista punavaihtumaa, kurkunpään turvotusta, anemiaa, maksamuutoksia ja maksatulehdusta, munuaismuutoksia (vakavasti heikentynyt munuaisten toiminta, verivirtsaisuus, virtsaamiskyvyttömyys) sekä kiertohuimausta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Parasetamolin yliannostus voi aiheuttaa mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion.

Oireet ilmaantuvat yleensä ensimmäisten 24 tunnin aikana ja niitä saattavat olla: pahoinvointi, oksentelu, anoreksia, kalpeus, vatsakivut; potilas voi myös olla oireeton.

Parasetamolin yliannostus voi aiheuttaa maksasolujen nekroosia, josta todennäköisesti aiheutuu täydellinen ja korjautumaton nekroosi, jonka seurauksena syntyy hepatosellulaarinen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi ja enkefalopatia, joka saattaa johtaa koomaan ja kuolemaan. Samanaikaisesti nähdään maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja laktaattidehydrogenaasi- ja bilirubiiniarvojen suurenemista sekä protrombiinipitoisuuksien suurenemista. Nämä voivat ilmentyä 12–48 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Maksan vaurioituminen on todennäköistä potilailla, jotka ovat ottaneet suositeltua suurempia määriä parasetamolia. Toksisen metabolittien määrän katsotaan sitoutuvan palautumattomasti maksakudokseen.

Joillakin potilailla parasetamolin toksisuus voi lisätä maksavaurioiden vaaraa.

Riskitekijöitä ovat:

- Potilaat, joilla maksasairaus
- Iäkkäät potilaat
- Pikkulapset
- Potilaat, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa seuraavilla valmisteilla: karbamatsepiini, fenytoini, primidoni, rifampisiini, mäkikuisma tai muut maksan entsyymejä indusoivat lääkkeet.
- Potilaat, jotka käyttävät säännöllisesti suositeltua suurempia määriä alkoholia
- Potilaat, joilla on glutationin puute, esim. syömishäiriöt, kystinen fibroosi, HIV-infektio, näkövammaisuus, vaakea aliravitsemustila

Potilaalle saattaa myös kehittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy akuutti tubulusnekroosi

Sydämen rytmihäiriötä ja haimatulehdusta on myös raportoitu.

Menettely hätätilanteessa:

Välitön kutsu sairaalaan.

Verinäyte plasman alkuperäisen parasetamolipitoisuuden mittaamiseksi. Akuutin kertayliannostuksen yhteydessä plasman parasetamolipitoisuus on mitattava 4 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen.

Aktiivihäiriön käyttöä on harkittava, jos parasetamolin yliannos on otettu edellisen tunnin aikana.

Antidootti, N-asetyylikysteiniini on annettava laskimoon mahdollisimman pian kansallisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Potilaalle annetaan oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut analgeetit ja antipyreetit, anilidit, ATC-koodi: N02BE01

Parasetamoli on kipulääke, jolla on myös kuumetta alentava vaikutus.

Parasetamolin tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole täysin selvitetty, mutta tiedetään, että se vaikuttaa keskushermostotasolla ja vähemmässä määrin estämällä kipupulssien syntymistä perifeerisellä tasolla.

Uskotaan, että parasetamoli kohottaa kipukynnystä ja estää prostaglandiinisynteesiä estämällä syklo-oksigenaasi-entsyymien (erityisesti COX-3-entsyymien) toimintaa keskushermostossa. Parasetamoli ei

kuitenkaan estä merkittävästi sykk-oksyygenaasin toimintaa ääreiskudoksissa.

Parasetamoli stimuloi laskevien serotonnergisten ratojen toimintaa, jotka estävät nosiseptiivisten viestien välittymistä ääreiskudoksista selkäyttimeen. Tästä syystä jotkut kokeelliset tiedot osoittavat, että erilaisten serotoninireseptorien alatyypin antagonistien anto selkäydinkanavaan voi kumota parasetamolien kipuaistimusta vähentävän vaikutuksen.

Parasetamolien kuumetta alentava vaikutus on yhteydessä PGE<sub>1</sub>-synteesin estoon hypotalamuksessa, joka on elimistön lämmönsäätelyä koordinoiva elin.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Parasetamolien biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on 75–85 %.

Se imeytyy laajasti ja nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa lääkemuodosta riippuen. Plasman proteiiniin sitoutumisaste on 10 %.

Parasetamolien huipputeho saavutetaan 1–3 tunnissa, ja sen vaikutus kestää 3–4 tuntia. Parasetamoli käy läpi ensikierron metabolian maksassa lineaarista kinetiikkaa noudattaen. Tämä lineaarisuus kuitenkin häviää 2 gaa suurempia annoksia käytettäessä. Parasetamoli metaboloituu pääasiassa maksassa (90–95 %) ja erittyy pääasiassa virtsaan glukoronihapon ja vähemmässä määrin rikkihapon ja kysteiniin konjugaatteina. Alle 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Parasetamolien eliminaation puolintumisaika on 1,5–3 tuntia (aika pitenee ylänostuksessa ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäillä potilailla ja lapsilla). Maksametabolian mekanismit voivat saturoituua suurilla annoksilla käytettäessä, mikä merkitsee sitä, että parasetamoli käyttää vaihtoehtoisia metaboliareittejä, jolloin glutationivajeen seurauksena syntyy maksatoksisia ja mahdollisesti munuaistoksisia metaboliitteja.

### Fysiopatologiset variaatiot:

Munuaisten vajaatoiminta: Parasetamolien ja sen metaboliittien eliminaatio hidastuu vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min).

Ikäkkäät potilaat: Konjugaatiokyky ei muutu. Parasetamolien eliminaation puolintumisaajan pitenemistä on havaittu.

## 5.3 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Parasetamolilla ei ole todettu toksisia vaikutuksia terapeuttisilla annoksilla ja vain erittäin suuret annokset aiheuttavat eläimille ja ihmisille maksan sentrolobulaarisen kuolon. Vastaavasti hyvin suurina annoksina parasetamoli aiheuttaa methemoglobinemiaa ja oksidatiivista hemolyyssia koirille ja kissoille, ja hyvin harvoin ihmisille.

Maha-suolikanavan haavaumia, muutoksia verenkuvassa, maksan rappeutumista ja munuaisten parenkyymisairautta, mukaan lukien munuaisnefroosia, on havaittu kroonista, subkroonista ja akuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä. Toisaalta näiden muutosten on katsottu johtuvan parasetamolien toimintamekanismista ja toisaalta parasetamolien metabolasta. Ihmisillä on myös havaittu, että metaboliitit näyttävät aiheuttavan toksisuutta ja vastaavia muutoksia elimissä.

Hyvin harvoissa tapauksissa on myös kuvattu korjautuvaa, kroonista, aggressiivista hepatiittia, kun parasetamolia on käytetty pitkään (esim. yksi vuosi) terapeuttisilla annoksilla. Subtoksisten annosten yhteydessä voidaan intoksikaation merkkejä havaita 3 viikkoa hoidon jälkeen. Sen vuoksi parasetamolia ei saa käyttää pitkä aikoja eikä suurina annoksina.

Lisätutkimuksissa parasetamolien ei ole todettu aiheuttavan merkityksellistä genotoksisuuden vaaraa terapeuttisilla eli ei-toksilla annoksilla käytettäessä.

Pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä ei esiintynyt kasvaimia, kun niille annettiin ei-maksatoksia annoksia parasetamolia.

Hedelmällisyys: Kroonisen toksisuuden tutkimukset eläimillä osoittavat, että suuret annokset parasetamolia aiheuttavat kivesten surkastumista ja spermatogeneesin estymistä. Tämän löydöksen merkitystä parasetamolien käytölle ihmisellä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Steariinihappo  
Povidoni  
Krosopovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koko**

Alumiini-PVC/PVDC -lämpipainopakkaus, joka sisältää 10, 20, 30, 48, 96, 98, 100 ja 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jätte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Nutra Essential, OTC, S.L.  
C/ La Granja 1, Alcobendas, Madrid  
28108  
Espanja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT-nr.: 34573

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.07.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Codramol 500 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg paracetamol.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.  
Tabletterna är vita, avlånga, bikonvexa och skårade. Tabletternas mått är 18,6 mm (längd) x 8,4 mm (bredd).  
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av tillstånd med smärta och/eller feber, till exempel lindrig till måttlig smärta och feber i samband med förkylning och influensa, huvudvärk, muskelsmärta och tandvärk.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

1-2 tabletter fyra gånger dagligen. Doserna måste tas med minst 4 timmars mellanrum.  
Får inte överskrida 4 g (8 tabletter) under 24 timmar.

##### *Pediatrisk population*

Det är nödvändigt att **respektera de doser som definierats i enlighet med vikt**. Barnets ålder efter vikt är avsett som information.

Rekommenderad daglig dos paracetamol är cirka 60 mg/kg/dygn, uppdelat på 4 eller 6 dagliga doser, dvs. 15 mg/kg var 6:e timme.

##### Barn 7-10 år (25-32 kg):

½ -1 tablett efter behov upp till 4 gånger per dygn

##### Barn 10-12 år (32-40 kg):

1 tablett efter behov upp till 4 gånger per dygn

##### Ungdomar 12-15 år (41-50 kg):

1-1 ½ tabletter efter behov upp till 4 gånger per dygn

##### Ungdomar 16-18 år (> 50 kg):

Som för vuxna.

### Nedsatt njurfunktion

När paracetamol ges till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas minskad dos och ökat intervall med minst 6 timmar mellan varje dos.

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

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts sjukdom måste dosen minskas eller doseringsintervallet förlängas.

**Den dagliga dosen ska inte överskrida 2 g/dag såvida inte ordinerat av läkare.**

### Äldre

Erfarenhet har påvisat att normal dosering till vuxna är lämplig. Men hos svaga, immobila, äldre patienter kan en minskning av dos eller förlängning av doseringsintervallet vara lämplig (se avsnitt 4.4.).

Använd lägsta möjliga dos för att uppnå effekt.

### Administreringssätt

Oral användning

Tabletterna kan sväljas med vatten.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot paracetamol, paracetamolhydroklorid (prodrug av paracetamol) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Innehåller paracetamol. Ta inte med andra läkemedel som innehåller paracetamol. Samtidig användning med andra läkemedel innehållande paracetamol kan leda till överdosering. Överdoser med paracetamol kan orsaka leversvikt som kan leda till levertransplantation eller död.

Angiven dos får inte överskridas.

Högsta dagliga dos paracetamol (4 g/dygn) får inte överskridas.

Intag av större doser paracetamol kan leda till skador på levern hos patienter med riskfaktorer som innefattar:

- regelbunden konsumtion av stora mängder alkohol
- tillstånd med glutationsbrist, t.ex. ätstörningar eller svält
- samtidig långtidsbehandling med läkemedel som inducerar leverenzym, t.ex. karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin eller johannesört (se avsnitt 4.5).

I följande situationer ska den dagliga dosen inte överskrida 60 mg/kg/dygn (upp till högst 2 g/dygn):

- lindrig till måttlig leverinsufficiens, Gilberts sjukdom (ärflikt icke-hemolytisk ikterus)
- dehydrering
- kronisk näringsbrist
- kronisk alkoholism
- vikt under 50 kg.

Paracetamolska administreras med försiktighet under följande förhållanden:

- nedsatt leverfunktion
- kronisk alkoholism
- nedsatt njurfunktion ( $GFR \leq 50$  ml/min)
- Gilberts sjukdom (ärfdig icke-hemolytisk ikterus)
- samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen
- glukos-6-fosfat-dehydrogenasbrist
- hemolytisk anemi
- glutationbrist
- dehydrering
- kronisk näringsbrist
- vikt under 50 kg
- äldre
- hjärt- eller lungsjukdomar
- patienter med astma som är känsliga mot acetylsalicylsyra.

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.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i samband med paracetamol (se avsnitt 4.8). Dessa allvarliga överkänslighetsreaktioner är potentiellt livshotande. Administrering av paracetamolska avbrytas vid första tecken på hudutslag, skador på slemhinnor eller andra tecken på överkänslighet.

Den kliniska situationen måste bedömas på nytt om smärtan kvarstår i mer än 5 dagar eller om febern kvarstår i mer än 3 dygn, eller om andra symtom uppträder eller försämras.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### *Farmakodynamiska interaktioner*

Den antikouagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan förstärkas av regelbunden användning av paracetamol med ökad risk för blödning. Effekten kan inträda redan vid dagliga doser på 2 000 mg efter 3 dagar. Enstaka doser har ingen signifikant effekt på blödningsbenägenhet. Ökad övervakning av INR bör utföras under kombinationen och efter utsättande.

##### *Farmakokinetiska interaktioner*

Samtidigt intag av läkemedel som påskyndar magsäckstömningen, till exempel metoklopramid eller domperidon, påskyndar absorptionen och insättande av effekten av paracetamol.

Samtidigt intag av läkemedel som gör magsäckstömningen långsammare (t.ex. exenatid) kan fördröja absorptionen och insättande av effekten av paracetamol.

Kolestyramin minskar absorptionen av paracetamol. För att uppnå maximal analgetisk effekt ska kolestyramin inte administreras inom en timme efter administrering av paracetamol.

Isoniazid påverkar paracetamols farmakokinetik med möjlig förstärkning av levertoxicitet.

Probenecid hämmar bindningen av paracetamol till glukuronsyra och leder således till en minskning i clearance av paracetamol med en faktor på cirka 2. Paracetamoldosen bör minskas hos patienter som samtidigt tar probenecid.

Användning av substanser som inducerar leverenzym, t. ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan öka paracetamols levertoxicitet på grund av ökad och snabbare bildning av toxiska metaboliter. Därför ska försiktighet iaktas vid samtidig användning med enzyminducerande substanser.

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Övervakning av plasmanivåerna av kloramfenikol rekommenderas vid injektionsbehandling med kombination av paracetamol och kloramfenikol.

Effekterna av diuretika kan minskas då paracetamol kan minska njurutsöndringen av prostaglandiner och plasmareninaktiviteten.

Paracetamol minskar area under kurvan (20 %) och halveringstiden (15 %) av lamotrigin, med möjlig hämning av dess effekt genom möjlig induktion av dess levermetabolism.

Propranolol hämmar det enzymatiska system som ansvarar för glukuronidering och oxidering av paracetamol. Därför kan detta förstärka paracetamols verkan.

Etylalkohol förstärker effekten av paracetamols effekt genom möjlig induktion av de levertoxiska metaboliternas hepatiska produktion (se avsnitt 4.4).

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.)

#### *Interferens med screening*

Paracetamol kan ändra resultaten av analytiska resultat av urinsyra och glukos.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av paracetamol. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt, men ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

### Amning

Trots att maximala koncentrationer har uppmätts till 10 till 15 mg/ml (66,2 till 99,3 mol/l) 1 till 2 timmar efter intag av en engångsdos på 650 mg av modern detekterades inte paracetamol eller dess metabolit i urinen hos de ammade spädbarnen. Halveringstiden i bröstmjölk är 1,35 till 3,5 timmar. Inga biverkningar rapporterades hos barn. Paracetamol kan användas av kvinnor under amning men den rekommenderade dosen får inte överskridas. Försiktighet måste iaktas vid långvarig användning.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga effekter har rapporterats.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar är sällsynta vid vanliga terapeutiska doser.

Rapporter om leverskador är sällsynta när paracetamol har använts vid terapeutiska doser, men hos patienter med leverskador i anamnesen eller som använder paracetamol i kombination med andra substanser som kan ge skador på levern (till exempel alkohol) måste risken för leverskador övervägas.

Nedan listas biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: 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).

Frekvens	System	Symtom
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$ )	Blodet och lymfsystemet	Trombocytosjukdomar, stamcellssjukdomar, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, hemolytisk anemi, pancytopeni
	Immunsystemet	Allergier (exklusive angioödem)
	Psykiska störningar	Depression UNS, förvirring, hallucinationer
	Centrala och perifera nervsystemet	Tremor UNS, huvudvärk UNS
	Ögon	Synstörningar
	Blodkärl	Hypotoni
	Magtarmkanalen	Blödning UNS, buksmärta UNS, diarré UNS, illamående, kräkningar
	Lever och gallvägar	Onormal leverfunktion, leversvikt, levernekros, ikterus
	Hud och subkutan vävnad	Klåda, utslag, angioödem, urtikaria, svettningar, hudblödningar
	Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödem, hypertermi
Mycket sällsynta ( $< 10\ 000$ )	Immunsystemet	Anafylaktisk chock, överkänslighetsreaktion (kräver utsättande av behandling)
	Metabolism och nutrition	Hypoglykemi
	Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkospasm
	Lever och gallvägar	Hepatotoxicitet
	Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).
	Njurar och urinvägar	Steril pyuri (grumlig urin) och biverkningar på njurarna
	Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svindel (exklusive vertigo), allmän sjukdomskänsla, sedering, läkemedelsinteraktion UNS

Interstitiell nefrit har rapporterats tillfälligt efter långvarig användning av höga doser. Det har förekommit rapporter om vissa fall av erythema multiforme, larynxödem, anemi,

leverförändringar och hepatit, njurförändringar (gravt nedsatt njurfunktion, hematuri, anures) och vertigo.

#### 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

### **4.9 Överdoser**

Överdoser med paracetamol kan leda till leverskador som kan vara livshotande.

Symtomen inträder vanligtvis inom de första 24 timmarna och kan utgöras av: illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärta, eller så kan patienten vara asymtomatisk.

Överdoser av paracetamol kan orsaka levercellsnekros som sannolikt inducerar fullständig och irreversibel nekros, vilket leder till hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati som kan leda till koma och dödsfall. Samtidigt observeras förhöjda nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin tillsammans med förhöjda nivåer av protrombin som kan uppträda 12 till 48 timmar efter administrering.

Leverskador är sannolikt hos patienter som har tagit mer än rekommenderade mängder paracetamol. Det anses att för stora mängder toxisk metabolit binds irreversibelt till levervävnad.

Vissa patienter kan löpa högre risk för leverskador orsakade av paracetamoltoxicitet. Riskfaktorer inkluderar:

- patienter med leversjukdom
- äldre patienter
- små barn
- patienter som står på långtidsbehandling med karbamazepin, fenobarbiton, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört eller andra läkemedel som inducerar leverenzym.
- patienter som regelbundet konsumerar alkohol i större mängder än rekommenderat
- patienter med glutationbrist, t.ex. ätstörningar, cystisk fibros, HIV-infektion, svält, kakexi.

Akut njursvikt med akut tubulär nekros kan även utvecklas.

Det har även förekommit rapporter om hjärtarytmier och pankreatit.

#### Nödfallsprocedur:

Omedelbar transport till sjukhus.

Blodprovstagning för att fastställa initial plasmakoncentration av paracetamol. Vid en enskild akut överdosering ska plasmakoncentrationen av paracetamol mätas 4 timmar efter intag.

Administrering av aktivt kol bör övervägas om överdoseringen av paracetamol har intagits under den senaste timmen.

Antidoten N-acetylcystein ska administreras intravenöst så snart som möjligt i enlighet med nationella behandlingsriktlinjer.

Symtomatisk behandling ska sättas in.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga analgetika och antipyretika: anilider, inkl kombinationer, ATC-kod: N02BE01

Paracetamol är ett analgetikum som även har antipyretiska egenskaper.

Den exakta mekanismen hos paracetamols verkan har inte klarlagts helt, men det är känt att det verkar på det centrala nervsystemet och i mindre utsträckning genom att blockera bildandet av smärtimpulser på perifer nivå.

Det anses att paracetamol höjer smärtröskeln och hämmar prostaglandinsyntesen genom att blockera cyklooxygenaser i det centrala nervsystemet (specifikt COX-3). Paracetamol ger dock ingen signifikant hämning av cyklooxygenaser i perifer vävnad.

Paracetamol stimulerar aktiviteten i nedåtgående serotonerga banor som blockerar överföringsbanorna för nociceptiva signaler till ryggmärgen från perifer vävnad. Vissa experimentella data tyder därför på

att intraspinal administrering av antagonister till olika subtyper av serotoninreceptorer kan upphäva paracetamols antinociceptiva effekt.

Den antipyretiska verkan är relaterad till hämning av PGE<sub>1</sub>-syntesen i hypotalamus, det fysiologiskt koordinerande organet i värmeregleringsprocessen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten vid oral administrering är 75-85 %.

Det absorberas snabbt i stor utsträckning. Maximal plasmakoncentration uppnås i enlighet med läkemedelsform inom 0,5-2 timmar. Bindningsgraden till plasmaproteiner är 10 %.

Maximal effekt uppnås inom 1 till 3 timmar och effekten kvarstår i mellan 3 till 4 timmar. Paracetamols metabolism undergår en förstapassageeffekt i levern med linjär kinetik. Denna linjäritet försvinner dock vid administrering av doser över 2 g. Paracetamol metaboliseras i huvudsak i levern (90-95 %) och elimineras i huvudsak i urinen som ett konjugat med glukuronsyra och i mindre utsträckning med svavelsyra och cystein; mindre än 5 % utsöndras i oförändrad form. Elimineringshalveringstiden är 1,5-3 timmar (ökar vid överdosering och hos patienter med leverinsufficiens, äldre patienter och barn). Höga doser kan mätta vanliga mekanismer av levermetabolism, vilket innebär att alternativa metaboliska vägar används som ger upphov till hepatotoxiska och möjligen nefrotoxiska metaboliter genom glutationbrist.

### Fysiopatologiska variationer

Njursvikt: Vid grav njursvikt (kreatininclearance under 10 ml/min) fördröjs eliminationen av paracetamol och dess metaboliter.

Äldre patienter: Konjugationskapaciteten är inte förändrad. En ökning av elimineringshalveringstiden för paracetamol har observerats.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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



Paracetamoli terapeutiska doser visar inte några toxiska effekter och orsakar endast vid mycket höga doser hepatisk centrolobulär nekros hos djur och människa. Vid mycket höga nivåer orsakar paracetamol även methemoglobinemi och oxidativ hemolys hos hund och katt samt i mycket sällsynta fall hos människa.

Sår i magtarmkanalen, förändringar i blodcellsantal, leverdegeneration och njurparenkym sjukdom inklusive nekros har observerats i studier på kronisk, subkronisk och akut toxicitet som utförts på råttor och mus. Å ena sidan har orsakerna till dessa förändringar tillskrivits verkningsmekanismen och å den andra sidan till paracetamols metabolism. Hos människa har man även sett att metaboliterna tycks orsaka toxiska effekter och motsvarande förändringar i organ.

Dessutom har det i mycket sällsynta fall rapporterats om reversibel kronisk aggressiv hepatit under långvarig användning (t.ex. 1 år) med terapeutiska doser. Vid subtoxiska doser kan tecken på intoxikation uppträda 3 veckor efter behandling. Paracetamolska därför inte tas under lång tid eller i höga doser.

Ytterligare undersökningar har inte visat på någon relevant genotoxisk risk för paracetamol vid terapeutiska doser, dvs. vid icke-toxiska doser.

Långtidsstudier på råttor och mus visade ingen evidens för tumörer med icke-hepatotoxiska doser av paracetamol.

Fertilitet: Djurstudier på kronisk toxicitet visar att höga doser paracetamol orsakar testikelatrofi och hämning av spermiebildningen, men signifikansen av detta faktum är okänd för användning hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Stärkelse, pregelatiniserad (majs)

Stearinsyra

Povidon Krosopovidon

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning av aluminium-PVC/PVDC med 10, 20, 30, 48, 96, 98, 100 och 300 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Nutra Essential, OTC, S.L.  
C/ La Granja 1, Alcobendas, Madrid  
28108  
Spanien

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34573

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE**

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

05.07.2023