

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 – 1000 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 häiriötä, 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Parasetamoli metaboloituu maksaentsyymi sytokromi P450 kautta (katso kohta 5.2). Samanaikainen käyttö CYP 450 entsyymi-indusoiden, kuten tiettyjen unilääkkeiden/rauhottavien lääkkeiden, antiepileptien (fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) 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.

Flukloksasilliinin käyttö lisää metabolisen asidoosin riskiä parasetamolia käytävillä potilailla, joilla on glutationin puutos. Flukloksasilliini on tunnettu 5-oksoprolinaasientsyymien estäjä, joka voi lisätä 5-oksoprolinien kertymistä entisestään, mikä puolestaan johtaa metaboliseen asidoosiin suuren anionivajeen kera.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Raskaana olevista naisista olemassa oleva laaja tietomäärä ei osoita epämuodostumien esiintymistä eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaa toksisuutta. Parasetamolia voi käyttää raskauden aikana jos on kliinisesti tarpeen, mutta käytön tulee tapahtua pienimmällä mahdollisella annoksella lyhyimmän mahdollisen ajan ja mahdollisimman harvoin. Parasetamoli erittyy äidinmaitoon, mutta vaikutus lapseen on terapeuttisia annoksia käytettäessä vähäinen.

Imetys:

Parasetamoli erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta ei kliinisesti merkittävällä 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: $\geq 1/1000, < 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10000, < 1/1000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10000$

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 sekundääriseen 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 tutkimuskeskuksesta 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, asetyylikysteini 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 asetyylikysteinihoito aloittaa mahdollisimman pian, mikäli mahdollista 10 tunnin sisällä yliannostuksesta. Asetyylikysteini laimennetaan 5 % glukooseihin 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. Asetyylikysteinihoidosta voi olla hyötyä vielä 24–72 tuntia yliannoksen oton jälkeenkin. Antihistamiinihoito on usein tarpeen, sillä asetyylikysteini voi aiheuttaa anafylaktisia oireita.

Mikäli suonensisäinen asetyylikysteinihoito 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. 09 471 977.

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 Farmakokinetiikka

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. Parasetamolien 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, verenkuvaanmuutoksia sekä maksan ja munuaisten parenkyymivaurioita jopa kuolioita.

Muutokset johtuvat parasetamolien vaikutusmekanismista (katso kohta 5.1). Myös ihmisistä on löydetty myrkyllisiä metaboliitteja. Kynnysannokset näille muutoksille ovat kymmeniä kertoja suurempia kuin kliinisesti käytettävät annokset. Parasetamolien pitkäaikaiskäytössä ihmisillä havaitun maksatoksisuuden vuoksi (katso kohta 4.4) parasetamolia 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni

Kroskarmelloosinatrium

Maissitärkkelys

Talkki

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Reseptillä toimitettavat pakkauskoot:

100 tablettia PVC /Al -läpipainopakkauksessa.

100 tablettia HDPE -purkissa, jossa on PP -korkki.

Kaikkia pakkauskojoja 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

20.10.2017