

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol+C ratiopharm poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää 500 mg parasetamolia ja 200 mg askorbiinihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natriumvetykarbonaattia ja sakkariinatriumia (natriumia 414 mg), laktoosia 105 mg, sorbitolia 105 mg ja sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Valkoinen, sileä, pyöreä, viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, joka liuetessaan veteen muodostaa kirkkaan ja sitruunanmakuisen liuoksen. Halkaisija 25 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vilustumissairauksiin ja influenssaan liittyvien kuume- ja kiputilojen (kuten lihas- ja nivelkipujen sekä päänsäryn) oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Poretabletti liuotetaan lasilliseen kylmää tai kuumaa vettä.

Aikuisille ja yli 12-vuotiaille (>40 kg): Tavallinen annos on 1–2 poretablettia korkeintaan kolme kertaa päivässä.

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

17–25 kg: ½ poretablettia korkeintaan kolme kertaa päivässä.

25–32 kg: ½–1 poretablettia korkeintaan kolme kertaa päivässä.

Yli 32 kg: 1 poretabletti korkeintaan kolme kertaa päivässä.

Alle 3 -vuotiaille ja jatkuvaan käyttöön vain lääkärin ohjeen mukaan.

Hoidon kesto: Vilustumissairauden tai influenssan keston mukaan, enintään 10 vuorokauden ajan. Mahdolliseen pidempään käyttöön vain lääkärin ohjeen mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- Perinnöllinen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos (jonka oireisiin kuuluu hemolyyttinen anemia)
- Liiallinen tai jatkuva alkoholin käyttö.

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 viikon ajan).

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on maksan tai munuaisten kohtalainen tai vaikea vajaatoiminta tai tavallista korkeampi virtsan oksaalihappopitoisuus. Pitkäaikaikäytössä parasetamoli saattaa lisätä munuaisvaurioriskiä. Askorbiinihappo vaikuttaa raudan imeytymiseen ja sen vuoksi valmistetta ei suositella perinnöllistä raudan kertymätautia sairastaville.

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 seuranta, mukaan lukien virtsan 5-oksoprolin mittaamista, suositellaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia ja sakkaroosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 105 mg sorbitolia (E 420) per poretabletti.

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 414 mg natriumia per poretabletti, joka vastaa 20,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Parasetamoli metaboloituu maksaentsyymi sytokromi P450 kautta. 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. Aktiivihilen samanaikainen käyttö parasetamolin kanssa heikentää selvästi parasetamolin imeytymistä.

Parasetamolin ja kloramfenikolin samanaikainen anto pidentää kloramfenikolin puoliintumisaikaa viisinkertaisesti. Samanaikainen salisyylimidin käyttö pidentää puolestaan parasetamolin puoliintumisaikaa ja saattaa johtaa kumulatiiviseen vaikutukseen sekä maksatoksisten metaboliittien syntyyn.

Varfariinin antikoagulanttivaikutus saattaa lisääntyä parasetamolin pitkäaikaiskäytön seurauksena. Alkoholi saattaa lisätä parasetamolin maksatoksisuutta. Probenesidi hidastaa useiden parasetamolin metaboliittien eliminaatiota ja saattaa näin lisätä parasetamolin maksatoksisuutta. Suurten parasetamoliansosten käyttö yhdessä insuliinin kanssa voi heikentää insuliinin veren sokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta.

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).

Askorbiinihappo saattaa vaikuttaa tiettyjen veren ja virtsan sokerimääritysten arvoihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mitään kliinisesti merkitseviä viitteitä mahdollisista teratogeenisistä vaikutuksista ei ole todettu, mutta parasetamolin ja askorbiinihapon yhdistelmän raskaudenaikaisessa käytössä on silti kiinnitettävä erityistä huomiota virallisesti hyväksytyjen käyttöaiheiden tiukkaan noudattamiseen. Lisäksi lääkettä on käytettävä mahdollisimman pienin annoksin ja vain rajoitetun (eli yksittäisten annosten) ajan.

Parasetamoli

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

Imetys

Parasetamoli erittyy ihmisen rintamaitoon, joten tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kun lääkettä on käytetty suositusannoksin, on haittavaikutuksia havaittu vain hyvin harvoissa tapauksissa.

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: 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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| | | |
|--------------------|------------|--|
| Veri ja imukudos | Tuntematon | Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, methemoglobinemia |
| Immuunijärjestelmä | Tuntematon | Systeemiset allergiset reaktiot, kuten astma, heinänuha, nenän limakalvojen turvotus, yliherkkyysoireet (Quincken edeema, hengenahdistus, hikoilu, pahoinvointi, |

| | | |
|---|-------------------|--|
| | | verenpaineen lasku jopa sokkiin saakka) |
| Hermosto | Yleiset | Uneliaisuus |
| | Melko harvinaiset | Huimaus, uneliaisuus, 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 | Tuntematon | Maksavaurio |
| Iho ja ihonalainen kudus* | Tuntematon | Punoittavat ja nokkosihottuman tapaiset allergiset ihoreaktiot, mahdollisesti kohonneen ruumiinlämmön (lääkekuumeen) ja limakalvovaurioiden kera. * Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita parasetamolin käytön yhteydessä |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Melko harvinaiset | Päänsärky, hikoilu, alilämpö |

Tiettyjen haattavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Maksatoksisuus, katso kohta 4.4.

Kliiniset/epidemiologiset tiedot antavat näyttöä siitä, että pitkäaikainen analgeettien käyttö voi johtaa nefropatiaan mukaan lukien papillaarinen nekroosi ja interstitiaalinen nefriitti sekä sekundäärinen pyelonefriitti.

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

Suuret ja toistuvat askorbiinihappoannokset voivat aiheuttaa mahasuolikanavan ärsytystä ja ripulia sekä altistaa virtsakivien muodostumiselle.

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Parasetamoli metaboloituu maksassa glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi. Parasetamolin yliannostuksessa, kun nämä metaboliaritit kyllästyvät, parasetamolin toksisen metaboliitin muodostuminen lisääntyy. Glutacioni inaktivoi tätä metaboliittia. Kun glutacionia ei ole saatavilla, toksinen metaboliitti aiheuttaa maksasoluissa vaurioita. Vasta-aine, asetyylikysteini lisää maksan glutationivarastoja.

Myrkylliset annokset:

5 g 24 tunnin aikana 3½-vuotiaille 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, karbamatsapiini), 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, ruokahaluttomuus ja vatsakipu. Muita yliannostukseen viittaavia oireita ovat uneliaisuus, laajentunut maksa, maksan transaminaasiarvojen ja bilirubiinin nousu, pitkittynyt tromboplastiiniaika, vähentynyt virtsan erityys, keltaisuus (ikterus), veren hyytymishäiriöt, hypoglykemia ja maksakoomaan vajoaminen. Huomaa, että maksavaurioon viittaavat kliiniset oireet ilmenevät vasta muutaman vuorokauden kuluessa yliannoksen ottamisesta. Akuutti tubulaarinen nekroosi voi myös kehittyä. Sydämen rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa ja haimatulehdusta on raportoitu. Tämän vuoksi yliannostuksen hoito tulisi aloittaa mahdollisimman aikaisin. Vakava yliannostus saattaa johtaa kuolemaan.

Hoito:

Mahan tyhjennys ja lääkehiilen anto ovat myrkytyksen hoidon ensisijaisia toimenpiteitä. 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. Asetyylikysteinihoidosta voi olla hyötyä vielä 24–72 tuntia yliannoksen oton jälkeenkin. Asetyylikysteini laimennetaan 5 % glukoosiin 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. 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). Mikäli vasta-ainetta annetaan suun kautta, lääkehiiltä ei tule käyttää samanaikaisesti. Parasetamolimyrkytysten yhteydessä on syytä konsultoida Myrkytystietokeskusta (p. 0800 147 111).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: N02BE51

Parasetamoli on p-aminofenolijohdannainen, jolla 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 ruoansulatuskanavassa, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon tai vuotoaikaan. On olemassa näyttöä erillisestä aivojen prostaglandiinisynteesin inhibitiosta. Lisäksi parasetamoli inhiboi endogeenisten pyrogeenien vaikutusta hypotalaamisessa lämmönsäätelykeskuksessa.

Parasetamolin kanssa samanaikaisesti annettava askorbiinihappo (C-vitamiini) lyhentää vilustumisoireiden kestoja. Samanaikaisesti voidaan tyydyttää vilustumissairauksiin ja influenssaan liittyvä lisääntynyt C-vitamiinitarve.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettuna 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 sulfaatti- ja glukuronidikonjugaateiksi (yhteensä n. 90 %). Pieni osa (< 5 %) metaboloituu CYP 2E1 katalysoimana. Tämän reitin välivaiheessa syntyy toksista N-asetyyli-p-bentsokinoni-imiiniä, joka normaalisti sidotaan glutationilla ja eritetään elimistöstä kysteini- ja merkaptuurihappokonjugaatteina. 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.

Pienet askorbiinihappoannokset imeytyvät ruoansulatuskanavasta nopeasti ja lähes täydellisesti. Askorbiinihappo jakaantuu laajalti kudoksiin. Se erittyy virtsaan pääosin muuttumattomana ja osaksi oksalaattina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä ja rotilla parasetamoli on pitkäaikaisaltistuksessa aiheuttanut GI-kanavan vaurioita, verenkuvaanmuutoksia ja munuaisten parenkymävaurioita 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) parasetamolia ei suositella käytettäväksi pitkiä aikoja.

Pitkäaikaistutkimukset rotilla ja hiirillä osoittavat, 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

Laktoosi, sorbitoli (E 420), sakkariinatrium, natriumvetykarbonaatti, sitruunahappo, adipiinihappo, povidoni ja sitruuna-aromi, joka sisältää luontaisia makuaineita, arabikumia (E 414), maltodekstriiniä ja sakkaroosia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avatun tuubin kesto aika on 9 kuukautta.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna poretablettien suojaamiseksi kosteutta vastaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 12, 20 ja 30 poretablettia polypropyleeniputkilossa, jossa kuivausainekapselin sisältävä polyetyleenikorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16707

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.4.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol+C ratiopharm brustablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En brustablett innehåller 500 mg paracetamol och 200 mg askorbinsyra.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natriumvätekarbonat och sackarinnatrium (414 mg natrium), laktos 105 mg, sorbitol 105 mg och sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett.

Vit, plan, rund tablett med fasade kanter och brytskåra. Bildar en klar lösning med citronsmak då den löses upp i vatten. Diameter: 25 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av feber- och smärttillstånd i samband med förkylningssjukdomar och influensa (såsom muskel- och led- samt huvudvärk).

4.2 Dosering och administreringsätt

Brustabletten löses upp i ett glas kallt eller varmt vatten.

Vuxna och barn över 12 år (> 40 kg): Vanlig dos är 1–2 brustabletter högst tre gånger dagligen.

Engångsdosen till barn är 15 mg/kg, och den totala dygnsdosen får inte överskrida 45 mg/kg.

17–25 kg: ½ brustablett högst tre gånger dagligen.

25–32 kg: ½–1 brustablett högst tre gånger dagligen.

Över 32 kg: 1 brustablett högst tre gånger dagligen.

För behandling av barn under 3 år endast enligt läkarordination.

Behandlingens längd: I enlighet med förkylningssjukdomens eller influensans längd, men högst 10 dagar i följd. Eventuell längre behandlingstid endast enligt läkarordination.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår njur- eller leverinsufficiens.
- Ärftlig glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (med symtom som innefattar hemolytisk anemi).
- Överdrivet eller kroniskt bruk av alkohol.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid överdosering (mer än 6 g för vuxna) eller långvarigt bruk (mer än en vecka) av paracetamol kan levertoxiska skador uppkomma även i fall där inga tidigare störningar i leverns funktion konstaterats.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt lever- eller njurfunktion, samt hos patienter med förhöjd oxalsyrahalt i urinen. Ett långvarigt bruk av paracetamol kan öka risken för njurskador. Askorbinsyra inverkar på upptaget av järn, och därför rekommenderas detta läkemedel inte till patienter med ärftlig hemokromatos.

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

Detta läkemedel innehåller laktos och sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos- eller fruktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Detta läkemedel innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 105 mg sorbitol (E 420) per brustablett.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 414 mg natrium per brustablett, motsvarande 20,7 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Paracetamol metaboliseras via leverenzymfamiljen cytokrom P450. Ett samtidigt bruk av ämnen som inducerar CYP 450, som t.ex. vissa sömnmedel/lugnande medel, antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och rifampicin, ökar uppkomsten av potentiellt toxiska paracetamolmetaboliter och risken för levertoxicitet. Metoklopramid kan göra upptaget av paracetamol snabbare än vanligt, medan kolestyramin kan fördröja upptaget. Ett samtidigt intag av medicinskt kol leder till en betydande försämring av upptaget av paracetamol.

Ett samtidigt intag av paracetamol och kloramfenikol femdubblar halveringstiden för kloramfenikol. Ett samtidigt bruk av salicylamid förlänger däremot halveringstiden för paracetamol, vilket kan leda till kumulativ effekt samt uppkomst av levertoxiska metaboliter.

Den antikoagulerande effekten av warfarin kan förstärkas vid långtidsbruk av paracetamol. Alkohol kan öka levertoxiciteten hos paracetamol. Probenecid fördröjer elimineringen av flera paracetamolmetaboliter och

kan på så vis öka levertoxiciteten hos paracetamol. Stora paracetamoldoser i kombination med insulin kan försvaga insulinets blodsockersänkande effekt.

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).

Ascorbinsyra kan inverka på vissa sockervärden i blod- och urinanalyser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kliniskt betydande tecken på eventuella teratogena effekter har konstaterats, men särskild uppmärksamhet ska ändå fästas vid ett strikt iakttagande av officiellt godkända indikationer vid användandet av kombinationspreparat med paracetamol och askorbinsyra under pågående graviditet. Läkemedlet ska dessutom tas i möjligast små doser och endast under begränsad tid (enstaka doser).

Paracetamol

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 avgörande resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om kliniskt behov finns, men behandlingen ska utföras med minsta möjliga dos under kortast möjliga tid och doser tas möjligast sällan.

Amning

Paracetamol utsöndras i bröstmjölk, och bruk i samband med amning rekommenderas därför inte.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paracetamol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner då det används i rekommenderade doser.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Då läkemedlet använts i rekommenderade doser har biverkningar konstaterats endast i mycket sällsynta fall.

Förteckning över möjliga biverkningar

Biverkningarna presenteras klassificerade enligt följande frekvenser: 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 | Ingen känd frekvens | Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, methemoglobinemi |
| Immunsystemet | Ingen känd frekvens | Systemiska allergiska reaktioner, såsom astma, hösnuva, svullna nässlemhinnor, överkänslighetsreaktioner (Quinckes ödem, andnöd, svettningar, illamående, blodtrycksfall och t.o.m. chock) |
| Centrala och perifera | Vanliga | Sömnighet |

| | | |
|---|---------------------|--|
| nervsystemet | Mindre vanliga | Svindel, sömnhighet, nervositet |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum | Mindre vanliga | Brännande känsla i halsen |
| | Mycket sällsynta | Bronkospasmer (analgetisk astma) |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Illamående, kräkningar |
| | Mindre vanliga | Diarré, magsmärtor (inklusive kramper och sveda), förstoppning |
| Lever och gallvägar | Ingen känd frekvens | Leverskada |
| Hud och subkutan vävnad* | Ingen känd frekvens | Allergiska hudreaktioner med hudrodnad eller nässelutslag, möjligen i kombination med läkemedelsfeber och slemhinneskador. *Allvarliga hudreaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall med paracetamol |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mindre vanliga | Huvudvärk, svettningar, hypotermi |

Noggrannare beskrivningar av vissa särskilda biverkningar

Levertoxicitet, se avsnitt 4.4.

Kliniska/epidemiologiska uppgifter ger bevis på att långvarig anestetikabehandling kan leda till nefropati, inklusive papillär nekros och interstitiell nefrit samt sekundär pyelonefrit.

I mycket sällsynta fall har allvarliga hudreaktioner [som t.ex. läkemedelsutlöst Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TNT) och generaliserad exantematös pustulos (AGEP)] rapporterats.

Höga, upprepade askorbindoser kan orsaka diarré och irritation i magtarmkanalen samt en tendens till uppkomst av urinstenar.

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 överdosering av paracetamol blir mättade, kommer uppkomsten av den toxiska paracetamolmetaboliten att öka. Glutation inaktiverar denna metabolit. Då glutations inte finns tillgängligt, kommer den toxiska metaboliten att orsaka skador på levercellerna. Antidoten acetylcystein ökar glutationsreserverna i levern.

Toxiska doser:

5 g inom loppet av 24 timmar hos barn i åldern 3 ½ år, 15–20 g hos vuxna och 10 g hos alkoholister är doser som lett till döden. Hos friska personer är en paracetamoldos på 150 mg/kg en toxisk dos som orsakar leverskador. Undernäring, vätskebrist och enzyminducerande medicinering (t.ex. vissa epilepsiläkemedel som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, och rifampicin samt Johannesört) samt ett regelbundet och rikligt alkoholintag utgör riskfaktorer för leverskador. I dessa fall kan leverskador förekomma t.o.m. vid lindrig överdosering av paracetamol. Till och med en subakut, ”terapeutisk” överdosering med doser på 6 g/dag i över en veckas tid eller 20 g under 2–3 dagar har lett till toxiska effekter.

Symtom:

De första symtomen på en överdos utgörs av illamående, kräkningar, aptitlöshet och magsmärtor. Övriga symtom som tyder på en överdosering är sömnhet, förstörd lever, förhöjda levertransaminas- och bilirubinvärden, förlängd tromboplastintid, minskad urinutsöndring, gulsot (ikterus), koagulationsrubbningar, hypoglykemi och leverkoma. Observeras bör, att de kliniska manifestationerna på leverskador uppkommer först inom några dagar efter överdosen. Akut tubulär nekros kan också uppkomma. Hjärtrytmrubbningar, hjärtinsufficiens och pankreatit har rapporterats. På grund av dessa reaktioner ska behandling vid fall av överdosering sättas in så tidigt som möjligt. Allvarliga fall av överdosering kan leda till döden.

Behandling:

Ventrikelskölning och administrering av medicinskt kol är förstahandsåtgärderna vid fall av förgiftning. Om paracetamoldosen överskrider 125 mg/kg eller om paracetamolhalten överskrider följande gränsvärden, ska behandling med acetylcystein sättas in så fort som möjligt (om möjligt, inom 10 timmar efter överdosen): 1 350 µmol/l då 4 timmar förflutit, 990 µmol/l då 6 timmar förflutit och 660 µmol/l då 9 timmar förflutit sedan överdosen. En behandling med acetylcystein kan vara till nytta ännu 24–72 timmar efter överdosen. Acetylcystein ska spädas ut i 5 % glukos och initialt ges som en infusion på 150 mg/kg inom 15 minuter, sedan med dosen 50 mg/kg under loppet av 4 timmar och 100 mg/kg under 16 timmar; d.v.s. sammanlagt 300 mg/kg. En antihistaminbehandling behövs ofta, eftersom acetylcystein kan orsaka anafylaktiska symtom. Om en intravenös acetylcysteinbehandling inte är möjlig, kan metionin alternativt administreras peroralt i doser på 1 g till barn eller tre gånger 3 g till vuxna. Om antidoten administreras peroralt ska medicinskt kol inte ges samtidigt. Vid fall av paracetamolförgiftning, ska Giftinformationscentralen (tel: 0800 147 111) konsulteras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, kombinationer
ATC-kod: N02BE51

Paracetamol är ett derivat av p-aminofenol med motsvarande analgetiska och antipyretiska egenskaper som hos salicylaterna. Den antiinflammatoriska effekten hos paracetamol är dock svag, eftersom ämnet hämmar den perifera prostaglandinsyntesen endast i liten utsträckning. I motsats till många andra icke-steroida antiinflammatoriska analgetika orsakar paracetamol inte sår i magtarmkanalen, och det inverkar inte heller på trombocytaggregation eller blödningstid. Bevis på särskild hämning av prostaglandinsyntesen i hjärnan föreligger dock. Dessutom förhindrar paracetamol effekten av endogena pyrogener i värmeregleringscentrat i hypotalamus.

Samtidigt administrerad askorbinsyra (vitamin C) förkortar förkylningssymtomens längd. På samma gång kan även det ökade C-vitaminbehov som orsakas av förkylningssjukdomar och influensa tillfredsställas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Peroralt administrerat paracetamol absorberas fort och så gott som fullständigt ur magtarmkanalen. Maximal koncentration i plasma uppnås på 30–60 minuter. Föda gör upptaget långsammare. Paracetamol distribueras mycket jämnt i olika kroppsvätskor, och proteinbindningsgraden är låg (< 20 %). Distributionsvolymen är i medeltal 0,9 l/kg. Paracetamol metaboliseras nästan fullständigt (> 95 %) i levern; huvudsakligen till sulfat- och glukuronidkonjugat (sammanlagt ca 90 %). En liten del (< 5 %) metaboliseras via CYP 2E1. I ett mellansteg i denna process uppkommer toxiskt N-acetyl-p-bensokinonimin, vilket i normala fall binds till glutation och utsöndras i form av cystein- och merkaptopurinsyrakonjugat. Den skenbara halveringstiden för paracetamol i plasma är i medeltal 2,3 timmar. Metaboliterna utsöndras s.g.s. enbart via njurarna. Vid fall av svår njur- eller leverinsufficiens blir metabolismen och elimineringen av metaboliterna långsammare än normalt.

De små askorbinsyradoserna sugsnabbt och närapå fullständigt upp ur magtarmkanalen. Askorbinsyran distribueras extensivt i vävnaderna. Ämnet utsöndras i urinen; främst i oförändrad form, men även delvis som oxalat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor och möss har långtidsexponering för paracetamol orsakat skador i GI-kanalen, förändringar i blodbilden och parenchymskador samt t.o.m. vävnadsdöd i njurarna.

Dessa förändringar beror på verkningsmekanismen hos paracetamol (se avsnitt 5.1). Toxiska metaboliter har även konstaterats hos människa. Gränsvärdena för denna typ av förändringar ligger på doser som tiotals gånger överskrider de kliniskt använda dosnivåerna. På grund av den levertoxicitet (se avsnitt 4.4) som konstaterats hos människa i samband med långtidsanvändning, rekommenderas paracetamol inte för långtidsbruk.

Långtidsstudier på råttor och mus har visat att paracetamol inte är genotoxiskt, teratogent eller karcinogent då det används i doser som inte är levertoxiska. Paracetamol passerar placenta. På basen av utförda djurförsök och den erfarenhet som samlats via användning hos människa, har ämnet inga negativa effekter på fertilitet, graviditet eller foster.

Gångse studier, där sådana metoder för utvärdering av reproduktions- och utvecklingseffekter som uppfyller dagens standard skulle ha använts, finns inte att tillgå.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, sorbitol (E 420), sackarinnatrium, natriumvätekarbonat, citronsyra, adipinsyra, povidon och citronarom [som innehåller naturliga aromämnen, gummi arabicum (E 414), maltodextrin och sackaros].

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet i öppnad tub: 9 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut förpackningen väl för att skydda Brustabletterna mot fukt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 12, 20 och 30 Brustabletter i tuber av polypropylen försedda med lock av polyetylen, som innehåller en kapsel med torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

16707

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.4.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 27.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.4.2022