

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg parasetamolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12 mikrogrammaa glukoosia ja sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea ja kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre, toisen puolen ollessa sileä. Tabletti on kooltaan noin 7,9 x 17,1 mm ja paksuudeltaan noin 5,0–6,5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen kivun ja/tai kuumeen oireenmukainen lievitys.

Paracetamol Teva on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostusohjeet esitetään seuraavassa taulukossa.

Annos riippuu potilaan iästä ja painosta. Yleensä kerta-annos on 10–15 mg/painokg ja kokonaisvuorokausiannos enintään 60 mg/painokg.

Annostusväli on tapauskohtainen ja riippuu sekä oireista että enimmäisvuorokausiannoksesta. Annosvälin on kuitenkin oltava vähintään 4 tuntia.

Alle 6-vuotiaille lapsille löytyy muita, heille sopivampia lääkemuita.

Jos oireet itsehoidon yhteydessä jatkuvat yli 3 vuorokauden ajan, on potilaan otettava yhteys lääkäriin.

| Potilaan paino (ikä) | Kerta-annos (vastaava annos parasetamolia) (tablettien lkm) | Enimmäisvuorokausiannos (24 h) (vastaava annos parasetamolia) (tablettien lkm/annokset) | Lyhyin annosväli |
|----------------------|--|--|------------------|
|----------------------|--|--|------------------|

| | | | |
|---|---------------------------------|--|------------|
| 22–30 kg (noin 6–9-vuotiaat lapset) | 250 mg (½ tablettiä) | 1 000–1 500 mg (enintään 2–3 tablettiä eli 4–6 annosta) | 4–6 tuntia |
| 30–40 kg (noin 9–12-vuotiaat lapset) | 500 mg (1 tabletti) | 1 500–2 000 mg (enintään 3–4 tablettiä) | 4–6 tuntia |
| 40–55 kg (noin 12–15-vuotiaat lapset) | 500 mg (1 tabletti) | 2 000–3 000 mg (enintään 4–6 tablettiä) | 4–6 tuntia |
| > 55 kg (aikuiset ja yli 15-vuotiaat nuoret) | 500–1 000 mg (1–2 tablettiä) | 3 000 mg (enintään 6 tablettiä eli 3–6 annosta) | 4–6 tuntia |

Taulukossa annettuja enimmäisvuorokausiannoksia (24 h) ei missään tapauksessa saa ylittää.

Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista, riittävän tehokasta annosta. Itsehoidossa ilman lääkärin määräystä pisin sallittu käyttöaika on 3 vrk.

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse säätää iäkkäille potilaille. Hoidossa on kuitenkin huomioitava, että munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminnat ovat huomattavasti yleisemmät iäkkäillä henkilöillä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Parasetamolin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä suositellaan tavallista pidemmät antovälit. Kreatiniinipuhdistuman ollessa 10–50 ml/min on antovälin oltava vähintään 6 tuntia. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, antovälin on oltava vähintään 8 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Parasetamolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta tai Gilbertin oireyhtymä. Annosta on pienennettävä tai antoväliä pidennettävä.

Aikuisilla 2 000 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää ilman lääkärin ohjeistusta.

Itsehoidossa enimmäisvuorokausiannosta 60 mg/painokg (enimmäisannokseen 2 000 mg/vrk saakka) ei saa ylittää:

- jos potilas painaa alle 50 kg
- maksan vajaatoiminnan yhteydessä
- Gilbertin oireyhtymän (familiaalinen ei-hemolyyttinen keltaisuus) yhteydessä
- kroonisessa alkoholin väärinkäytössä
- elimistön kuivumistilassa
- kroonisen aliravitsemustilan yhteydessä.

Krooninen alkoholin käyttö voi madaltaa parasetamolin toksisuuskynnystä. Näillä potilailla kahden annoksen välissä on oltava vähintään 8 tuntia.

Antotapa

Suun kautta. Tabletti on nieltävä vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (parasetamolille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliannostusriskin välttämiseksi on varmistuttava siitä, ettei mikään muu samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste sisällä parasetamolia.

Seuraavissa tapauksissa parasetamolien käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, eli annosväliä on pidennettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.2) ja potilaan on oltava lääkärin valvonnassa, jos:

- potilaalla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh < 9)
- kyseessä on krooninen alkoholin väärinkäyttö
- potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min)
- potilaalla on Gilbertin oireyhtymä (Meulengrachtin tauti)
- potilaalla on jokin vaikea infektio, sillä se voi lisätä metabolisen asidoosin riskiä. Merkkejä metabolisesta asidoosista ovat:
 - syvä, nopea ja vaivalloinen hengitys
 - pahoinvointi, oksentelu
 - ruokahalun menetys
- potilaalla on akuutti hepatiitti
- potilas samanaikaisesti käyttää maksan toimintaan vaikuttavia lääkkeitä
- potilaalla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos
- potilaalla on glutationin puutos
- potilaalla on hemolyyttinen anemia
- potilas on kuivunut
- potilas on kroonisesti aliravittu
- potilas on iäkäs.

Lisävarotoimenpiteet (ks. kohta 4.2)

Pitkäaikaista tai usein toistuvaa käyttöä ei suositella. Potilaita on ohjeistettava olemaan käyttämättä useampia parasetamolia sisältäviä lääkevalmisteita yhtäaikaaisesti. Useamman osa-annoksen ottaminen yhdellä ottokerralla voi johtaa vakavaan maksavaurioon, mutta tällaiset tapaukset eivät johda tajuttomuuteen. Yliannostustapauksissa on kuitenkin välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon vaikka potilas kokisikin olonsa hyväksi, sillä korjaantumattoman maksavaurion riski on olemassa (ks. kohta 4.9). Pitkäaikainen käyttö saattaa olla vahingollinen, ellei käyttö tapahdu lääkärin valvonnassa. Lapsilla ja nuorilla, jotka saavat 60 mg parasetamolia/kg/vrk, ei ole perusteltavissa käyttää muita kuumetta alentavia valmisteita samaan aikaan, ellei kyse ole liian heikosta tehosta.

Alkoholia ei saa käyttää parasetamolihoidon aikana.

Yliannokseen liittyvät riskit ovat tavallista suuremmat alkoholin aiheuttamasta, ei-kirroottisesta maksasairaudesta kärsivillä henkilöillä. Varovaisuuteen on syytä kroonisen alkoholin väärinkäytön yhteydessä. Alkoholismien yhteydessä annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Näissä tapauksissa vuorokausiannos ei saa ylittää 2 g.

Parasetamolien aiheuttamaa maksatoksisuutta (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset) on raportoitu myös potilailla, jotka ovat käyttäneet terapeuttisella annosalueella olevia annoksia.

Tällaisia tapauksia on raportoitu potilailla, joilla oli yksi tai useampi maksatoksisuudelle altistava riskitekijä, kuten alhainen ruumiinpaino (< 50 kg), maksan ja munuaisten vajaatoiminta, krooninen alkoholin väärinkäyttö, muiden maksatoksisien lääkkeiden samanaikainen käyttö ja akuutti tai krooninen vajaaravitsemus (alhaiset maksan glutationivarastot). Parasetamolien käytössä on syytä varovaisuuteen näitä riskitekijöitä omaavilla potilailla. Varovaisuutta suositellaan myös hoidettaessa potilaita, jotka samaan aikaan käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä; sekä sairaustiloissa, jotka saattavat altistaa glutationin puutteelle (ks. kohdat 4.2 ja 4.9). Parasetamoliannosten kokoa on arvioitava kliinisesti asianmukaisin aikavälein ja potilaita on seurattava mahdollisten uusien, maksatoksisuusriskiä lisäävien tekijöiden ilmaantumisen varalta, jotka puolestaan saattavat vaatia annoksen muuttamista.

Pitkäaikaista hoitoa tai enimmäisannosten käyttöä ei suositella, jos potilaan ravitsemustaso on vajavainen alkoholin väärinkäytön, anoreksian tai vääränlaisen ruokavalion vuoksi, sillä tämä lisää maksatoksisten reaktioiden riskiä.

Jos kuume on korkea, potilas havaitsee sekundaarisen infektion oireita tai jos hoidettavana olevat oireet jatkuvat yli kolmen vuorokauden ajan, on käännättävä lääkärin puoleen.

Yleissääntönä parasetamolia sisältäviä lääkevalmisteita on käytettävä vain muutaman päivän ajan ilman lääkärin tai hammaslääkärin ohjeistusta, ja tällöin lääkettä ei pidä käyttää kovin suurin annoksin.

Kipulääkkeiden pitkään jatkuva, suurin annoksin ja väärin toteutettu hoito voi johtaa päänsärkyyn, jota ei saa hoitaa suurentamalla lääkeannosta entisestään.

Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttö, etenkin useiden kipulääkkeiden samanaikainen käyttö, voi johtaa pysyvään munuaisvaurioon ja munuaisten vajaatoiminnan riskiin (analgeettinen nefropatia).

Pitkään jatkuneen, suurin annoksin ja väärällä tavalla toteutetun kipulääkehoidon äkillinen lopetus voi aiheuttaa päänsärkyä sekä uupumusta, lihaskipua, hermostuneisuutta ja autonomisia oireita. Nämä vieroitusoireet häviävät muutaman vuorokauden kuluessa. Vieroitusoireiden aikana ei saa ottaa lisää kipulääkkeitä, ja kipulääkehoitoa ei saa aloittaa uudestaan ilman lääkärin määräystä.

Parasetamolin ja flukloksasilliinin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMAN) 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-oksoprolin mittaamista, suositellaan.

Paracetamol Teva sisältää glukoosia:

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Paracetamol Teva sisältää sorbitolia:

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- Probenesidi estää parasetamolia sitoutumasta glukuronihappoon, jonka seurauksena parasetamolin puhdistuma heikkenee kertoimella n. 2. Parasetamoliannosta on pienennettävä samanaikaisen probenesidin käytön yhteydessä.
- Erityiseen huolellisuuteen on syytä käytettäessä entsyymi-induktiota aiheuttavia lääkkeitä tai mahdollisesti maksatoksisia aineita samaan aikaan parasetamolin kanssa (ks. kohta 4.9). Parasetamolin metabolia lisääntyy entsyymi-induktiota aiheuttavien lääkkeiden (esim. fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali, primidoni ja rifampisiini) käytön yhteydessä. Yksittäisissä raporteissa on ilmoitettu odottamatonta maksatoksisuutta potilailla, jotka ovat käyttäneet entsyymejä indusoivia lääkkeitä.
- Parasetamolin ja tsidovudiinin (AZT, atsidotymidiinin) samanaikaisen käytön yhteydessä taipumus neutropeniaan ja maksatoksisuuteen on tavallista suurempi. Tsidovudiinihoitoa saavilla potilailla on vältettävä parasetamolin jatkuvaa käyttöä / useampien annosten ottoa, ja parasetamolia on tällöin käytettävä vain lääkärin suosituksesta. Jos potilas kuitenkin tarvitsee jatkuvaa hoitoa sekä tsidovudiinilla että parasetamolilla, on valkosolujen määrää ja maksan toimintaa seurattava etenkin aliravituilla potilailla.
- Jos parasetamolin yhteydessä käytetään valmisteita, jotka hidastavat mahalaukun tyhjenemistä, voivat parasetamolin imeytyminen ja vaikutuksen alku viivästyä.
- Mahalaukun tyhjenemistä nopeuttavat valmisteet, kuten metoklopramidi ja domperidoni, nopeuttavat parasetamolin imeytymistä ja vaikutuksen alkua.

- Kolestyramiini heikentää parasetamolien imeytymistä. Jos parasetamolien ja kolestyramiinin samanaikainen käyttö on tarpeen, on parasetamoli otettava vähintään tuntia ennen tai neljä tuntia jälkeen kolestyramiinin.
- Varfariinin ja muiden kumariinien antikoagulanttivaikutus voi tehostua säännöllisen ja pitkäaikaisen parasetamolien käytön yhteydessä, mikä lisää verenvuotoriskiä. Satunnaisilla parasetamoliannoksilla ei ole merkittävää 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).
- K-vitamiiniantagonistit: K-vitamiiniantagonistien vaikutus voi tehostua etenkin suurten parasetamoliannosten säännöllisen käytön yhteydessä. Tässä tapauksessa suositellaan INR-arvon säännöllistä seuranta.
- Lamotrigiini: parasetamoli saattaa vähentää lamotrigiinin hyötyosuutta, mikä puolestaan voi heikentää lamotrigiinin tehoa (maksametabolian mahdollisen induktion kautta).

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Parasetamoli voi vaikuttaa fosfovolframihapolla tehtävään virtsahappokokeeseen ja glukoosioksidaasi-peroksidaasimenetelmään perustuvaan verensokeritutkimukseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Tulokset epidemiologisista tutkimuksista parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole täysin selvät. Parasetamolia voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen, mutta tällöin on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa sekä mahdollisimman harvoin tapahtuvaa annostelua.

Imetys

Parasetamoli erittyy rintamaitoon, mutta suositeltuja annoksia käytettäessä erittyvät määrät eivät ole kliinisesti merkittävät. Julkaistujen tietojen perusteella imetys ei ole este käytölle.

Hedelmällisyys

Asianmukaiset kliiniset tiedot mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen puuttuvat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paracetamol Teva -lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinryhmittäin ja yleisyytensä mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: *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* ($< 1/10\,000$), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| <i>Elinjärjestelmä</i> | <i>Haittavaikutus ja yleisyys</i> |
|------------------------|---|
| Veri ja imukudos | <i>Hyvin harvinaiset:</i> trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, neutropenia, hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi <i>Yleisyys tuntematon:</i> anemia |
| Immuunijärjestelmä | <i>Hyvin harvinaiset:</i> anafylaktiset reaktiot (vaativat hoidon keskeyttämisen), ihon yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihottumat) |

| | |
|--|---|
| | Hyvin harvoissa tapauksissa on raportoitu vakavia ihoreaktioita [lääkkeen aiheuttama Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)] |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <i>Hyvin harvinaiset:</i> bronkospasmit potilailla, jotka ovat herkkiä asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille (NSAID) |
| Maksa ja sappi | <i>Hyvin harvinaiset:</i> maksatoksisuus <i>Harvinaiset:</i> maksan transaminaasiarvojen nousu, maksan toimintahäiriöt, maksan vajaatoiminta, maksanekroosi, ikterus <i>Yleisyys tuntematon:</i> hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudος | <i>Harvinaiset:</i> kutina, ihottuma, hikoilu, angioedeema, urtikaria <i>Yleisyys tuntematon:</i> eksanteema |
| Hermosto | <i>Harvinaiset:</i> päänsärky |
| Ruoansulatuselimistö | <i>Harvinaiset:</i> vatsakivut, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja ummetus |
| Munuaiset ja virtsatiet | <i>Hyvin harvinaiset:</i> steriili pyuria (samaa virtsa) <i>Yleisyys tuntematon:</i> nefropatiat (interstitiaalfriitti, tubulaarinen nekroosi) pitkään jatkuneen, suurin annoksin toteutetun hoidon seurauksena |
| Yleisoireet | <i>Harvinaiset:</i> huimaus, huonovointisuus |
| Vammat ja myrkytykset | <i>Harvinaiset:</i> yliannostus ja myrkytystilat |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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

Parasetamoliyliannostus voi aiheuttaa maksan vajaatoiminnan, mikä saattaa johtaa maksansiirron tarpeeseen tai potilaan kuolemaan.

Parasetamolimyrryksen riski on olemassa etenkin hoidettaessa iäkkäitä potilaita, pieniä lapsia, maksasairaudesta kärsiviä henkilöitä, kroonisesta alkoholismista kärsiviä tai kroonisesti aliravittuja potilaita, sekä potilaita, jotka käyttävät entsyymejä indusoivia aineita tai aikuisia, jotka painavat alle 50 kg. Näissä tapauksissa yliannos voi olla kohtalokas.

Oireet ilmaantuvat yleensä ensimmäisten 24 tunnin aikana ja niitä voivat olla esim. pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kalpeus ja vatsakivut, mutta potilas voi myös olla täysin oireeton.

Kerta-annoksena otettu parasetamoliyliannos voi sekä aikuisilla että lapsilla aiheuttaa maksasolujen nekroosia, josta todennäköisesti seuraa täydellinen ja korjaantumaton nekroosi ja siihen liittyvä hepatosellulaarinen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi ja enkefalopatia, jotka puolestaan voivat johtaa

koomaan ja kuolemaan. Samanaikaisesti voidaan todeta kohentuneet maksan transaminaasiarvot (ASAT, ALAT), laktaattidehydrogenaasi sekä bilirubiini. Näiden yhteydessä protrombiinitasot voivat myös nousta 12–48 tunnin kuluessa annoksesta. Maksavaurio on todennäköinen seuraamus aikuisella, joka on ottanut yli suositellun annoksen parasetamolia. Yliannosten yhteydessä toksisen metaboliitin ylimäärän oletetaan sitoutuvan irreversiibelisti maksakudoksiin (yleensä glutationi kykenee muuttamaan metaboliitin myrkyttömäksi, kun käytetään tavanomaisia parasetamoliannoksia).

Tiettyjen potilaiden riski parasetamolimyrrykyksen aiheuttamille maksavaurioille on tavallista suurempi.

Yliannostuksen yhteydessä voi myös kehittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja tubulaarinekroosi.

Sydämen rytmihäiriöitä ja pankreatiittia on myös raportoitu.

Riskitekijöitä ovat:

- pitkäaikainen karbamatsepiini-, fenobarbitaali-, fenytoiini-, primidoni-, rifampisiini-, mäkikuisma- tai muu maksaentsyymejä indusoiva lääkehoito
- säännöllinen, liiallinen alkoholin käyttö
- todennäköinen glutationin puutos, esim. syömishäiriöiden, kystisen fibroosin, HIV-tartunnan, nälkiintymisen tai kuihtumisen vuoksi.

Edellä mainitut riskitekijät saattavat alentaa maksatoksisuuden kynnyistä.

Toimenpiteet hätätilanteissa:

Välitön hoitoon pääsy on ensiarvoisen tärkeää parasetamoliyliannosten yhteydessä. Potilas on nopeasti toimitettava sairaalahoitoon.

Yliannostustapauksissa tulee harkita lääkehiilen antoa, jos potilas on ottanut parasetamolia > 150 mg/kg tunnin sisällä ennen hoitoon saapumista.

Parasetamolipitoisuus plasmassa on tarkistettava neljän tunnin kuluttua (tai myöhemmin) yliannoksen ottamisesta, jos kyseessä on akuutti, yhden kerta-annoksen yliannos. Verikokeiden avulla on myös selvitettävä parasetamolin lähtötaso plasmassa.

N-asetyylikysteiinihoito on aloitettava mahdollisimman pian paikallisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit; muut analgeetit ja antipyreetit; anilidit
ATC-koodi: N02BE01

Parasetamoli on sekä analgeettinen että antipyreettinen lääkeaine. Parasetamolin analgeettisia ja antipyreettisiä vaikutusmekanismeja ei ole täysin selvitetty. Todennäköisesti lääkkeellä on sekä perifeeriset että keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset. Huomattavaa prostaglandiinisynteesin estymistä aivoissa on osoitettu, mutta perifeerinen prostaglandiinisynteesin esto jää vähäiselle tasolle. Parasetamoli estää myös endogeenisten pyrogeenien vaikutusta hypotalamuksen kehon lämpötilaa säätelevässä keskuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Parasetamoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ruoansulatuskanavasta.

Farmakokineettiset tiedot ihmisestä osoittavat, että Paracetamol Teva -lääkkeestä imeytyy 32 % enemmän kuin tavanomaisista tableteista ($p < 0,0001$) lääkkeen varhaisessa imeytymisvaiheessa (imeytynyt annosfraktio ensimmäisten 60 minuutin aikana lääkkeen oton jälkeen). Yksilöiden välinen, ja jokaisen yksilön eri annosten välinen vaihtelu varhaisessa imeytymisvaiheessa jää myös pienemmäksi ($p < 0,0001$) Paracetamol Teva -lääkkeellä verrattuna tavallisiin parasetamolitabletteihin.

Farmakokineettiset tiedot ihmisestä osoittavat, että parasetamolihuippupitoisuus plasmassa saavutetaan vähintään 25 % nopeammin Paracetamol Teva -valmisteella kuin tavanomaisilla parasetamolitableteilla sekä paastotilanteessa että ruokailun jälkeen ($p < 0,01$). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 25 minuutissa.

Parasetamolihuippupitoisuus Paracetamol Teva -lääkkeestä vastaa tilannetta tavanomaisten parasetamolitablettien oton yhteydessä.

Eräissä bioekvivalenssitutkimuksissa saatiin seuraavat tulokset suhteessa alkuperäisvalmisteeseen eli verrattuna Panadol kalvopäällysteisiin tabletteihin (tutkimusnumero: BE-1967-19)*:

| Farmakokineettinen parametri | Viitevalmiste (R) | | | Testivalmiste (T) | | |
|------------------------------|-------------------------|--------------|--------|-------------------------|--------------|--------|
| | Aritmeettinen keskiarvo | Keskihajonta | CV (%) | Aritmeettinen keskiarvo | Keskihajonta | CV (%) |
| *T _{max} (h) | 0,68 | 0,25–2,25 | | 0,42 | 0,22–1,33 | |

*mediaani ja vaihteluväli ilmoitettu

Skintigrafiatutkimukset ihmisillä ovat osoittaneet, että Paracetamol Teva -lääkkeen hajoaminen yleensä alkaa 5 minuutin kuluttua annoksen otosta. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että parasetamoli yleisesti ottaen voidaan havaita plasmasta 10 minuutin kuluttua annoksesta.

Sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee. Puoliintumisaika plasmassa on 1–4 tuntia. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan nopeammin Paracetamol Teva -lääkkeellä kuin tavanomaisilla parasetamolitableteilla sekä paastotilanteessa että ruokailun jälkeen ($p < 0,01$).

Parasetamoli jakautuu suhteellisen tasaisesti suurimpaan osaan kehon nesteistä.

Erittyminen tapahtuu lähes kokonaan munuaisten kautta, konjugoituneiden metaboliittien muodossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kattavissa tutkimuksissa ei havaittu merkkejä olennaisesta genotoksisesta riskistä terapeuttisten annostasojen (eli ei-myrkyllisten annosten) rajoissa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa pitkäaikaistutkimuksissa ei todettu viitteitä olennaisesta tuumorigeenisestä vaikutuksesta ei-maksatoksisiin parasetamoliannoksiin.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tuloksia tämän päivän standardeja vastaavista konventionaalisista tutkimuksista ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Esigelatinoitu (maissi)tärkkelys

Kalsiumkarbonaatti

Povidoni (K-25)

Krospovidoni (tyyppi B)

Algiinihappo
Kolloidinen, vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Polydekstroosi (sisältää sorbitolia ja glukoosia)
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Makrogoli 3350
Kalsiumkarbonaatti
Auringonkukkalesiini, josta öljy poistettu (E322)
Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset ja OPA/Alu/PVC-alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

Itsehoitoon tarkoitetut pakkauskoot: 10, 20 ja 30 kalvopäällysteistä tablettia.
Vain lääkemääräyksellä toimitettavat pakkauskoot: 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38348

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.5.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Paracetamol Teva 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 500 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerade tablett innehåller 12 mikrogram glukos och sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit eller naturvit, oval och bikonvex tablett försedd med brytskåra på den ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Storlek cirka 7,9 x 17,1 mm och tjocklek cirka 5,0–6,5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Paracetamol Teva är avsett för vuxna, ungdomar och barn som fyllt 6 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Anvisningar för dosering anges i följande tabell.

Dosen beror på patientens ålder och kroppsvikt och ska generellt sett vara 10–15 mg/kg kroppsvikt per engångsdos. Den totala dygnsdosen får uppgå till högst 60 mg/kg kroppsvikt.

Dosintervallet varierar individuellt beroende på symtom och högsta totala dygnsdos, men måste vara minst 4 timmar.

Till barn under 6 år finns bättre lämpade läkemedelsformer att tillgå.

Om symtomen vid egenvård varar i mer än 3 dagar ska läkare kontaktas.

| Patientens vikt (ålder) | Engångsdos (motsvarande dos paracetamol) (antal tabletter) | Maximal dygnsdos (24 h) (motsvarande dos paracetamol) (antal tabletter/doser) | Kortast möjliga dosintervall |
|-------------------------|--|---|------------------------------|
| 22–30 kg | 250 mg | 1 000–1 500 mg | 4–6 timmar |

| | | | |
|---|---------------------------------|---|------------|
| (barn; cirka 6–9 år) | (½ tablett) | (högst 2–3 tabletter/4–6 doser) | |
| 30–40 kg (barn; cirka 9–12 år) | 500 mg (1 tablett) | 1 500–2 000 mg (högst 3–4 tabletter) | 4–6 timmar |
| 40–55 kg (barn; cirka 12–15 år) | 500 mg (1 tablett) | 2 000–3 000 mg (högst 4–6 tabletter) | 4–6 timmar |
| > 55 kg (vuxna och ungdomar över 15 år) | 500–1 000 mg (1–2 tabletter) | 3 000 mg (högst 6 tabletter/3–6 doser) | 4–6 timmar |

Den högsta dagliga dosen (24 h) som anges i tabellen får inte under några som helst omständigheter överskridas.

Minsta möjliga dos som ger tillräcklig effekt ska användas.
Längsta tillåtna behandlingstid vid egenvård är 3 dygn i sträck.

Äldre

Ingen dosjustering krävs. Det faktum att nedsatt njur- och/eller leverfunktion är vanligare bland äldre ska dock beaktas (se avsnitt 4.4).

Njurinsufficiens

Paracetamol ska användas med försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, och ett förlängt dosintervall rekommenderas vid svår njursvikt. Om kreatininclearance är mellan 10 och 50 ml/min ska dosintervallet vara minst 6 timmar. Om kreatininclearance är mindre än 10 ml/min ska dosintervallet vara minst 8 timmar.

Leverinsufficiens

Paracetamol ska användas med försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom. Dosen ska minskas eller dosintervallet förlängas.

En daglig dos på 2 000 mg paracetamol får inte överskridas hos vuxna utan ordination av läkare.

Vid behandling av vuxna får en daglig dos på 60 mg/kg kroppsvikt (upp till ett maximum på 2 000 mg/dygn) inte överskridas i följande fall:

- kroppsvikt under 50 kg
- leverinsufficiens
- Gilberts syndrom (familjär icke-hemolytisk ikterus)
- kroniskt alkoholmissbruk
- dehydrering
- kronisk malnutrition

Ett kroniskt bruk av alkohol kan sänka tröskeln för paracetamoltoxicitet. Hos dessa patienter ska dosintervallet vara minst 8 timmar.

Administreringssätt

Oral användning. Tabletten ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

För att undvika risken för överdosering ska man försäkra sig om att inget annat samtidigt läkemedel innehåller paracetamol.

I följande fall ska paracetamol användas med särskild försiktighet, d.v.s. med ett förlängt dosintervall eller en mindre dos än vanligt (se avsnitt 4.2) och under läkartillsyn:

- hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh < 9)
- kronisk alkoholkonsumtion
- njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min)
- Gilberts syndrom (*Morbus Meulengracht*)
- svår infektion, eftersom detta kan öka risken för metabol acidosis. Tecken på metabol acidosis innefattar:
 - djup, snabb andhämtning, andningssvårigheter
 - illamående, kräkningar
 - aptitlöshet
- akut hepatit
- samtidig behandling med läkemedel som inverkar på leverfunktionen
- glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist
- glutationsbrist
- hemolytisk anemi
- dehydrering
- kronisk malnutrition
- hög ålder

Ytterligare försiktighetsåtgärder (se avsnitt 4.2)

Långvarigt eller ofta återkommande bruk rekommenderas inte. Patienterna ska instrueras att inte ta andra läkemedel som innehåller paracetamol samtidigt. Om flera deldoser tas på samma gång kan detta leda till allvarliga leverskador, också utan medvetenhet.

Vid fall av överdosering ska dock patienten omedelbart tas till läkarvård, även om hen mår bra, eftersom det föreligger en risk för irreversibla leverskador (se avsnitt 4.9).

Ett långvarigt bruk utan överinsyn av läkare kan vara skadligt. En kombination med något annat febersänkande medel är inte berättigat hos barn och ungdomar som behandlas med 60 mg paracetamol per kg kroppsvikt dagligen, om inte behandlingen visat sig vara ineffektiv.

Alkohol får inte användas under pågående behandling med paracetamol.

Riskerna vid en överdosering är ökade hos patienter med icke-cirrotisk alkoholinducerad leversjukdom. Försiktighet krävs vid kronisk alkoholism. Dosen ska minskas vid behandling av personer som missbrukar alkohol (se avsnitt 4.2). Den dagliga dosen får inte överskrida 2 g i dessa fall.

Fall av paracetamolinducerad levertoxicitet, inklusive fall med fatal utgång, har rapporterats hos patienter som tagit paracetamoldoser inom det terapeutiska intervallet.

Sådana fall har rapporterats hos patienter med en eller flera riskfaktorer för heptatotoxicitet, såsom en låg kroppsvikt (< 50 kg), nedsatt njur- och leverfunktion, kronisk alkoholism, samtidigt intag av levertoxiska läkemedel samt vid akut och kronisk malnutrition (låga glutationsreserver i levern). Försiktighet ska iakttas vid administrering av paracetamol till patienter med sådana riskfaktorer. Försiktighet krävs också hos patienter som samtidigt använder läkemedel som inducerar leverenzymerna och vid tillstånd som kan predisponera för glutationsbrist (se avsnitt 4.2 och 4.9). Paracetamoldoserna ska ses över med kliniskt adekvata intervaller, och patienterna ska monitoreras för eventuell uppkomst av nya riskfaktorer för levertoxicitet, vilka kan kräva justering av dosen.

Patienter med bristfälligt näringsstatus orsakat av alkoholmissbruk, anorexi eller felaktig diet tillråds undvika ett långvarigt bruk och maximala dygnsdoser p.g.a. ökad risk för toxiska leverreaktioner.

Vid fall av hög feber, tecken på sekundär infektion eller symtom som fortgår i mer än 3 dagar ska läkare kontaktas.

Som allmän tumregel ska läkemedel med paracetamol endast användas i några få dagar utan instruktioner av läkare eller tandläkare, och i dessa fall ska inga större doser användas.

Behandling med analgetika under en längre tid, med höga doser eller på felaktigt sätt, kan leda till huvudvärk som inte får behandlas med ökade doser av läkemedlet.

Generellt sett kan ett vanemässigt intag av analgetika, särskilt vid fall av ett kombinerat intag av flera olika analgetika, leda till bestående njurskador med risk för njurinsufficiens som följd (analgetisk nefropati).

Huvudvärk, såväl som utmattning, muskelvärk, nervositet och autonoma symtom, kan förekomma om ett långvarigt, felaktigt bruk av analgetika med höga doser avbryts abrupt. Absintenssymtomen försvinner inom några dagar. Innan de gått över får inget analgetikum tas, och behandling med analgetika ska inte startas på nytt utan instruktion av läkare.

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.

Paracetamol Teva innehåller glukos:

Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

Paracetamol Teva innehåller sorbitol:

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- Ett intag av probenecid hämmar paracetamols binding till glukuronidsyra, vilket leder till en sänkning av paracetamols clearance med ungefär faktor 2. Vid ett samtidigt intag av probenecid ska paracetamoldosen minskas.
- Särskild försiktighet ska iakttas vid ett samtidigt intag av enzyminducerande läkemedel samt potentiellt hepatotoxiska substanser (se avsnitt 4.9). Paracetamols metabolism ökar hos patienter som tar enzyminducerande läkemedel som fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon och rifampicin. Öväntad hepatotoxicitet har i enstaka rapporter beskrivits hos patienter som tagit enzyminducerande läkemedel.
- Vid samtidigt bruk av paracetamol och zidovudin (AZT, azidotymidin) ökar tendensen till utveckling av neutropeni och hepatotoxicitet. Långvarig behandling / upprepade doser paracetamol ska undvikas hos patienter som tar zidovudin och paracetamol, och paracetamol ska endast användas enligt läkarordination. Om långvarigt bruk av zidovudin och paracetamol krävs, ska mängden vita blodkroppar följas upp och leverfunktionstest utföras särskilt hos patienter med malnutrition.
- Ett samtidigt intag av substanser som fördröjer ventrikeltömningen kan senarelägga absorption och effektstart hos paracetamol.
- Ett samtidigt intag av substanser som gör ventrikeltömningen snabbare, såsom metoklopramid och domperidon, ökar absorptions hastigheten för paracetamol och ger därmed en snabbare effektstart.
- Kolestyramin minskar upptaget av paracetamol. Om en samtidig behandling med paracetamol och kolestyramin är nödvändig, ska paracetamol tas minst 1 timme före eller 4 timmar efter intaget av kolestyramin.
- Antikoagulanteffekten av warfarin och andra kumarinantikoagulantia kan ökas vid ett långvarigt, regelbundet bruk av paracetamol, vilket ökar risken för blödningar. Tillfälliga paracetamoldoser har ingen betydande inverkan.

- 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.).
- Vitamin K-antagonister: effekten av vitamin K-antagonister kan öka vid ett samtidigt bruk; särskilt vid ett regelbundet intag av stora doser paracetamol. I detta fall rekommenderas regelbundna kontroller av INR.
- Lamotrigin: paracetamol kan minska biotillgängligheten för lamotrigin, med en möjlig minskning av dess effekt via en eventuell induktion av dess levermetabolism.

Inverkan på laboratorieprov

Paracetamol kan inverka på urinsyraanalyser med fosfovolframsyra och blodsockertest med glukosoxidasperoxidase.

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. Resultaten från epidemiologiska studier gällande neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol *in utero* är inte entydiga. Paracetamol kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt, men då bör minsta möjliga effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid iaktas.

Amning

Paracetamol utsöndras i bröstmjolk, men vid rekommenderade doser är mängderna inte kliniskt betydande. Tillgängliga publicerade data tyder inte på kontraindikation för bruk i samband med amning.

Fertilitet

Det finns inga adekvata kliniska data gällande fertilitet hos varken män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras i följande tabell, grupperade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras på följande vis: *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).

| <i>Organsystem</i> | <i>Biverkning och frekvens</i> |
|---|---|
| Blodet och lymfsystemet | <i>Mycket sällsynta</i> : trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, neutropeni, hemolytisk anemi, agranulocytos <i>Ingen känd frekvens</i> : anemi |
| Immunsystemet | <i>Mycket sällsynta</i> : anafylaxi (som kräver ett avbrytande av behandlingen), hudöverkänslighetsreaktioner inklusive bl.a. hudutslag Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats [läkemedelsorsakat Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut, generaliserad exantematös pustulos (AGEP)] |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | <i>Mycket sällsynta</i> : bronkospasmer hos patienter |

| | |
|--|---|
| | känsliga för acetylsalicylsyra och andra NSAID-läkemedel |
| Lever och gallvägar | <i>Mycket sällsynta:</i> levertoxicitet <i>Sällsynta:</i> förhöjda levertransaminaser, störningar i leverns funktion, leverinsufficiens, levernekros, ikterus <i>Ingen känd frekvens:</i> hepatit |
| Hud och subkutan vävnad | <i>Sällsynta:</i> pruritus, hudutslag, svettning, angioödem, urtikaria <i>Ingen känd frekvens:</i> exantem |
| Centrala och perifera nervsystemet | <i>Sällsynta:</i> huvudvärk |
| Magtarmkanalen | <i>Sällsynta:</i> buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar och förstoppning |
| Njurar och urinvägar | <i>Mycket sällsynta:</i> steril pyuri (grumlig urin) <i>Ingen känd frekvens:</i> nefropatier (interstitiell nefrit, tubulär nekros) efter långvarigt bruk av höga doser |
| Allmänna symtom | <i>Sällsynta:</i> svindel, sjukdomskänsla |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | <i>Sällsynta:</i> överdosering och förgiftning |

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

En överdos paracetamol kan orsaka leverinsufficiens, vilket kan kräva en levertransplantation eller leda till döden.

Risken för paracetamolförgiftning är särskilt överhängande vid behandling av äldre personer, små barn, patienter med någon leversjukdom, med kronisk alkoholism eller kronisk malnutrition samt hos patienter som använder enzyminducerande substanser eller vuxna som väger mindre än 50 kg. I dessa fall kan en överdos vara fatal.

Symtom uppkommer i allmänhet inom 24 timmar efter överdosen och dessa kan innefatta illamående, kräkningar, aptitlöshet, blekhet eller buksmärtor, men patienten kan också vara helt asymtomatisk.

En paracetamolöverdosering i form av en singeldos till vuxna eller barn kan leda till levercellsnekros, vilken sannolikt orsakar total och irreversibel nekros resulterande i hepatocellulär insufficiens, metabol acidosis och encefalopati, vilka kan leda till koma och död. Samtidigt kan ökade nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin observeras i kombination med ökade protrombinnivåer, vilka kan konstateras 12–48 timmar efter intaget. Leverskador är sannolika hos vuxna som tagit mer än en rekommenderad dos paracetamol. Överlopps mängden av den toxiska paracetamolmetaboliten (som i vanliga fall detoxifieras av glutation vid användning av normala paracetamoldoser) antas bindas irreversibelt till levervävnaden.

Vissa patienter kan löpa ökad risk för leverskador orsakade av paracetamoltoxicitet.

Akut njurinsufficiens med akut tubulär nekros kan också uppstå.

Hjärtarytmier och pankreatit har även rapporterats.

Riskfaktorer är:

- långtidsbehandling med karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, Johannesört eller andra läkemedel som inducerar leverenzymmer
- regelbundet intag av alltför stora mängder alkohol
- sannolik glutationsbrist, t.ex. vid ätstörningar, cystisk fibros, HIV-infektion, svält eller cachexia.

Ovan nämnda riskfaktorer kan sänka tröskeln för levertoxicitet.

Åtgärder i nödsituationer:

En omedelbar behandling är ytterst viktig vid fall av paracetamolöverdosering. Patienten ska omedelbart föras till sjukhusvård.

Medicinskt kol skall övervägas om patienten intagit mer än 150 mg paracetamol per kg kroppsvikt och intaget skett högst en timme tidigare.

Paracetamolkoncentrationen i plasma ska mätas då minst 4 timmar förflutit efter en akut överstor singeldos. Blodprov ska utnyttjas för att bestämma utgångshalten av paracetamol i plasma.

En behandling med N-acetylcystein ska inledas så fort som möjligt i enlighet med lokala behandlingsrekommendationer.

Patienten ska ges symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; övriga analgetika och antipyretika; anilider
ATC-kod: N02BE01

Paracetamol innehar både analgetisk och antipyretisk effekt. Den analgetiska och antipyretiska verkningsmekanismen hos paracetamol är inte helt klarlagd. En både central och perifer verkningsmekanism anses sannolik. En betydande inhibering av prostaglandinsyntesen i hjärnan har påvisats, medan den perifera prostaglandinsyntesen endast hämmas i ringa grad. Paracetamol inhiberar dessutom effekten av endogena pyrogener vid kroppens temperaturregleringscentra i hypotalamus.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol absorberas fort och så gott som fullständigt ur magtarmkanalen.

Humana farmakokinetiska data har visat på en 32 % större tidig absorption (den dosfraktion som tas upp under de första 60 minuterna efter intag) av paracetamol ur Paracetamol Teva jämfört mot vanliga standardtabletter med paracetamol ($p < 0,0001$). Den interindividuelle variationen för tidig absorption är också mindre med Paracetamol Teva än med vanliga standardtabletter ($p < 0,0001$).

Humana farmakokinetiska data har visat att den maximala paracetamolkoncentrationen i plasma uppnås minst 25 % snabbare med Paracetamol Teva än med vanliga standardtabletter både då läkemedlet tas på tom mage och strax efter måltid ($p < 0,01$). Toppkoncentrationer i plasma uppnås på 25 minuter.

Den totala mängden paracetamol som tas upp ur Paracetamol Teva motsvarar den som absorberas ur vanliga standardtabletter.

I en bioekvivalensstudie uppmättes följande resultat i jämförelse mot referenspreparatet Panadol filmdragerade tabletter (studienummer: BE-1967-19)*:

| Farmakokinetisk parameter | Referenspreparat (R) | | | Testpreparat (T) | | |
|---------------------------|------------------------|-------------------|--------|------------------------|-------------------|--------|
| | Aritmetiskt medelvärde | Standardavvikelse | CV (%) | Aritmetiskt medelvärde | Standardavvikelse | CV (%) |
| *T _{max} (h) | 0,68 | 0,25–2,25 | | 0,42 | 0,22–1,33 | |

*median och variationsvidd angivna

Scintigrafiska data från människor har visat att Paracetamol Teva i allmänhet börjar falla sönder 5 minuter efter intag. Humana farmakokinetiska data har visat att paracetamol vanligen kan konstateras i plasma 10 minuter efter en dos.

Bindningen till plasmaproteiner varierar. Halveringstiden i plasma är 1–4 timmar. Maximal paracetamolhalt i plasma uppnås snabbare med Paracetamol Teva än med vanliga standardtabletter både då läkemedlen tas på tom mage och strax efter måltid ($p < 0,01$).

Paracetamol distribueras tämligen jämnt till de flesta kroppsvätskorna.

Elimineringen sker så gott som uteslutande via njurarna, i form av konjugerade metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Omfattande studier har inte visat några tecken på relevant genotoxisk risk med paracetamol då läkemedlet används inom det terapeutiska, icke-toxiska dosintervallet.

Långtidsstudier på råttor och möss har inte uppvisat någon relevant tumörframkallande effekt vid icke-hepatotoxiska doser av paracetamol.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Pregelatiniserad (majs)stärkelse

Kalciumkarbonat

Povidon (K-25)

Krosopovidon (typ B)

Alginsyra

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Polydextros (innehåller sorbitol och glukos)

Medellängkedjiga triglycerider

Makrogol 3000

Kalciumkarbonat

Solroslecitin, utan olja (E322)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-Aluminiumblister och OPA/Alu/PVC-Aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar för egenvård: 10, 20 och 30 filmdragerade tabletter.

Receptbelagda förpackningar: 50 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38348

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.5.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.5.2022