

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol Accord 500 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500,0 mg parasetamolia.

Apuaine(et):

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, päällystämätön kapselin muotoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”B jakouurre T” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää.

Huomautus: Tabletin pituus on $16,50 \pm 0,20$ mm, leveys $8,20 \pm 0,20$ mm ja paksuus $5,10 \pm 0,30$ mm.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen kivun ja/tai kuumeen oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Suun kautta.

Aikuiset ja yli 15-vuotiaat nuoret (> 55 kg painavat)

1–2 tablettia (500–1 000 mg) kerralla, korkeintaan 6 tablettia (3 000 mg) 24 tunnin aikana.

Lapset ja enintään 15-vuotiaat nuoret

6–9-vuotiaat: $\frac{1}{2}$ tabletti kerralla, korkeintaan 4–6 kertaa 24 tunnin aikana.

9–12-vuotiaat: 1 tabletti kerralla, korkeintaan 3–4 kertaa 24 tunnin aikana.

12–15-vuotiaat: 1 tabletti kerralla, korkeintaan 4–6 kertaa 24 tunnin aikana.

Käytön ohjeita

- Parasetamolitabletti ei sovi alle 6-vuotiaille lapsille.
- Annosvälin on oltava vähintään 4 tuntia.
- Muita parasetamolia sisältäviä valmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti.
- Ohjeen mukaista annosta ei saa ylittää vakavan maksavaurioriskin takia (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).
- Harvempi antotiheys on tarkoitettu lapsille, jotka ovat –suosituksen mukaisen ikäryhmän alarajalla.
- Lääkettä voi ottaa uudestaan, jos oireet (kuume ja kipu) jatkuvat.

- Potilaan on lopetettava hoito ja otettava yhteys lääkäriin, jos kipu jatkuu yli 5 päivää tai kuume yli 3 päivää tai jos nämä pahenevat tai potilaalle ilmaantuu muita oireita.
- Parasetamolien nauttiminen ruoan ja juoman kanssa ei vaikuta lääkevalmisteen tehoon.
- Munuaisten vajaatoiminnassa annosta on pienennettävä:

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

- Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai hänellä on Gilbertin oireyhtymä, annosta on pienennettävä tai antoväliä pidennettävä.
- Tehokas vuorokausiannos ei saa olla suurempi kuin 60 mg/kg/vrk. Seuraavissa tapauksissa vuorokausiannos ei saa olla yli 2 g/vrk:
 - aikuiset, jotka painavat alle 50 kg
 - lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, Gilbertin oireyhtymä (familiaalinen ei-hemolyyttinen keltaisuus)
 - elimistön kuivuminen
 - krooninen ravitsemushäiriö.

Antotapa

Tabletti niellään runsaan vesimäärän kanssa tai haluttaessa jätetään liukenemaan runsaaseen veteen, joka sekoitetaan hyvin ennen juomista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys parasetamolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Parasetamol Accord-valmistetta ei käytetä alle 6-vuotiaille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pitkäkestoista tai usein toistuvaa käyttöä ei suositella.

Potilasta on kehoitettava olemaan ottamatta muita parasetamolia sisältäviä valmisteita samanaikaisesti.

Useiden vuorokausiannosten ottaminen samanaikaisesti tai yliannostus voi aiheuttaa vakavan maksavaurion; tällöin potilaan on hakeuduttava heti lääkäriin pysyvän maksavaurion riskin takia, vaikka tuntisi vointinsa hyväksi (ks. kohta 4.9). Jos nuoren potilaan päivittäinen hoitoannos on 60 mg/kg parasetamolia, muiden antipyreettien samanaikainen käyttö on perusteltua vain silloin, jos parasetamoli ei tehoa.

Varovaisuutta suositellaan parasetamolien annossa, jos potilaalla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta (Child–Pugh > 9), lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (mukaan lukien Gilbertin oireyhtymä), akuutti hepatiitti, samanaikainen hoito maksan toimintaan vaikuttavilla lääkevalmisteilla, glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, hemolyyttinen anemia, alkoholin väärinkäyttö, krooninen elimistön kuivumistila ja ravitsemushäiriö.

Yliannoksen vaara on suurempi potilailla, joilla on muu alkoholin aiheuttama maksasairaus kuin kirroosi. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on krooninen alkoholismi. Hoidon aikana ei saa käyttää alkoholia. Vuorokausiannos ei saa tällöin olla yli 2 grammaa.

Jos potilaalle kehittyy korkea kuume tai merkkejä sekundaarisesta infektiosta tai jos oireet jatkuvat yli kolme päivää, on hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Kipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö (> 3 kuukautta) kerran vuorokaudessa tai useammin voi aiheuttaa päänsärkyä tai pahentaa sitä. Kipulääkkeiden liikakäytöstä johtuvaa päänsärkyä ei saa hoitaa suurentamalla annosta. Tällöin kipulääkkeitä otetaan sen jälkeen, kun on kysytty neuvoa lääkäriltä.

Asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä parasetamolin käytössä on raportoitu lievää bronkospasmia (ristireaktio).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metoklopramidi tai domperidoni voivat nopeuttaa parasetamolin imeytymistä, ja kolestyramiini voi vähentää parasetamolin imeytymistä. Parasetamolin pitkittynyt päivittäinen käyttö saattaa lisätä varfariinin ja muiden kumariinien antikoagulaatiovaikutusta, jolloin verenvuotoriski kasvaa. Satunnaisilla annoksilla ei ole merkittävää vaikutusta.

Parasetamoli metaboloituu pääosin maksassa, ja siksi sillä voi olla yhteisvaikutuksia lääkevalmisteiden kanssa, joilla on sama metaboliareitti, tai se voi indusoida tai estää samaa metaboliareittiä. Alkoholien tai maksaentsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden, kuten rifampisiinin, barbituraattien, joidenkin epilepsialääkkeiden (esim. karbamatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, pirimidonin) ja mäkikuisman pitkäaikainen käyttö voi lisätä parasetamolin maksatoksisuutta toksisten metaboliittien lisääntyneen ja nopeutuneen muodostumisen myötä. Varovaisuus on siksi tarpeen käytettäessä samanaikaisesti entsyymejä indusioivia lääkkeitä.

Probenesidi estää parasetamolin sitoutumisen glukuronihapon kanssa, jolloin parasetamolin puhdistuma vähenee lähes kaksinkertaisesti. Jos probenesidia otetaan samanaikaisesti, parasetamoliannosta on pienennettävä.

Parasetamoli voi suurentaa kloramfenikolin pitoisuutta plasmassa.

Parasetamolin ja tsidovudiinin pitkäaikainen samanaikainen käyttö aiheuttaa usein neutropeniaa, mikä mahdollisesti johtuu tsidovudiinin heikentyneestä metaboliasta.

Salisyylamidit saattaa pidentää parasetamolin eliminaation puoliintumisaikaa.

Isoniatsidi pienentää parasetamolin puhdistumaa ja mahdollisesti voimistaa parasetamolin vaikutusta ja/tai toksisuutta estämällä sen metaboliaa maksassa.

Parasetamoli saattaa indusoida lamotrigiinin metaboliaa maksassa, jolloin lamotrigiinin biologinen hyötyosuus pienenee ja vaikutus saattaa heiketä.

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

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Parasetamoli voi vaikuttaa fosfovolframihappoon perustuviin virtsahappomäärityksiin ja glukoosioksidaasi-peroksidaasiin perustuviin verensokerimäärityksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Raskaana olevista naisista saatu suuri määrä tietoa ei viittaa epämuodostumien aiheutumiseen eikä toksisuuteen sikiölle/vastasyntyneelle. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Kliinisesti tarvittaessa parasetamolia voidaan käyttää raskauden aikana; sitä olisi kuitenkin käytettävä pienimmällä vaikuttavalla annoksella ja lyhimmän mahdollisen ajan sekä mahdollisimman harvoin.

Imetys:

Parasetamolieritty rintamaitoon mutta ei kliinisesti merkittävinä määrinä. Vastasyntyneisiin kohdistuvista haittavaikutuksista ei ole raportoitu. Parasetamolia voidaan käyttää imetyksen aikana, kunhan suositeltua annosta ei ylitetä. Pitkäaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Hedelmällisyys:

Hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia parasetamolien normaalikäytössä ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paracetamol Accordilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Hoitoannoksilla on ilmennyt vain vähän haittavaikutuksia.

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinainen	Agranulosytoosi (pitkäaikainen käyttö), trombositopenia, trombositopeninen purppura, leukopenia, hemolyyttinen anemia, verihäiriöt, kantasoluhäiriöt
	Hyvin harvinainen	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys (paitsi angioedeema)
	Hyvin harvinainen	Yliherkkyys (angioedeema, hengitysvaikeudet, hyperhidroosi, pahoinvointi, hypotensio, shokki, anafylaktinen reaktio), edellyttää hoidon keskeyttämistä

Aineenvaihdunta ja ravitseemus	Hyvin harvinainen	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Määrittämätön masennus, sekavuus, hallusinaatit
Hermosto	Harvinainen	Määrittämätön vapina, määrittämätön päänsärky
Silmät	Harvinainen	Epänormaali näkö
Sydän	Harvinainen	Edeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Bronkospasmi aspiriinille tai muille tulehduskipulääkkeille herkkillä potilailla
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Määrittämätön verenvuoto, määrittämätön vatsakipu, määrittämätön ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Maksa ja sappi	Harvinainen	Epänormaali maksan toiminta, maksan vajaatoiminta, maksakuolio, keltaisuus
	Hyvin harvinainen	Maksatoksisuus
	Jo 6 grammaa parasetamolia voi aiheuttaa maksavaurion (lapsilla yli 140 mg/kg); suuremmat annokset aiheuttavat pysyvän maksanekroosin.	
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Kutina, ihottuma, hikoilu, purppura, angioedeema, nokkosihottuma
	Hyvin harvinainen	Vakavia ihoreaktioita on raportoitu.
	Tuntematon	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, toksinen nekrolyysi, lääkkeen aiheuttama dermatoosi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Sterili pyuria (samaa virtsa) ja munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset (vaikea munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti, hematuria, -anuria)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Huimaus (paitsi vertigo), huonovointisuus, kuume, sedaatio, määrittämätön lääkkeiden yhteisvaikutus
Vammat ja myrkytykset	Harvinainen	Yliannostus ja myrkytykset

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Yliannostus voi aiheuttaa myrkytyksen, erityisesti iäkkäille, pienille lapsille sekä potilaille, joilla on maksasairaus, krooninen alkoholismi tai krooninen ravitsemushäiriö tai jotka käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä. Näissä tapauksissa yliannostus voi johtaa kuolemaan.

Maksa voi vaurioitua aikuisella, joka on ottanut parasetamolia - 6 grammaa,- tai enemmän, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä (ks. alla).

Riskitekijät:

Jos

- potilas saa pitkäaikaishoitoa karbamatsepiinilla, fenobarbitonilla, fenytoiinilla, primidonilla, rifampisiinilla, mäkikuismalla tai muilla maksaentsyymejä indusoivilla lääkkeillä

tai

- potilas käyttää säännöllisesti alkoholia suositeltua enemmän

tai

- potilaalla on todennäköisesti glutationin puutos (esim. syömishäiriöt, kystinen fibroosi, HIV-infektio, nälkiintyminen, kakeksia).

Oireet:

Akuutti parasetamolimyrkytys voi edetä useassa vaiheessa.

Parasetamolin yliannostuksen oireita ensimmäisten kahden päivän aikana ovat pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kalpeus ja vatsakipu. Lievä myrkytys rajoittuu näihin oireisiin. Kun myrkytys on vakavampi, ilmenee piileviä oireita, kuten maksaentsyymien määrän suureneminen. Kahdesta neljään päivään altistumisesta on havaittavissa maksavaurion oireita, kuten kivulias hepatomegalia, keltaisuus, enkefalopatia, kooma ja veren hyytymishäiriöt, jotka kaikki johtuvat maksan vajaatoiminnasta.

Munuaisten vajaatoiminta (tubulusnekroosi) on harvinainen. Vaikea myrkytys voi aiheuttaa metabolisen asidoosin.

Hoito:

Parasetamolin yliannostuksen hoidossa on noudatettava paikallista käytäntöä.

Heti sellaisen parasetamolin yliannostuksen jälkeen, joka voi johtaa vakavaan myrkytykseen, voidaan käyttää imeytymisen vähentämiseen tähtäävää hoitoa,-: - vatsahuuhtelua, kun lääkkeen nauttimisesta on kulunut enintään yksi tunti tai aktiivihillen antoa.

N-asetyylikysteiniä voidaan antaa antidootina. N-asetyylikysteiniä tai muita hoitoja annettaessa on määritettävä parasetamolin pitoisuus veressä. Yleisesti ottaen N-asetyylikysteinin anto laskimoon on suositeltavaa, ja sitä jatketaan, kunnes parasetamolia ei ole veressä havaittavia pitoisuuksia. On tärkeä huomioida, että N-asetyylikysteinin anto jopa 36 tuntia yliannostuksesta voi parantaa prognoosia. N-asetyylikysteiniä ei saa antaa suun kautta yhdessä suun kautta annettavan aktiivihillen kanssa.

Maksan toimintakokeet on tehtävä hoidon alussa, ja ne on toistettava 24 välein hoidon jälkeen. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasit palaavat normaalille tasolle kahden viikon kuluessa yliannostuksesta ja maksan toiminta paranee täydellisesti. Harvoissa tapauksissa voidaan tarvita maksansiirtoa.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut analgeetit ja antipyreetit, anilidit,

ATC-koodi: N02BE01

Parasetamoli on tehokas antipyreettinen analgeetti. Sillä ei ole kuitenkaan anti-inflammatorista vaikutusta.

Parasetamolien tärkein vaikutus on syklo-oksigenaasin, erään prostaglandiinisynteesissä tärkeän entsyymin, esto. Keskushermoston syklo-oksigenaasi on herkempi parasetamolille kuin perifeerinen syklo-oksigenaasi. Tämä selittää sen, miksi parasetamolilla on antipyreettinen ja analgeettinen vaikutus ilman havaittavaa perifeeristä anti-inflammatorista vaikutusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu parasetamoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutin – 2 tunnin kuluttua annosta.

Jakautuminen

Parasetamoli jakautuu nopeasti kaikkiin kudoksiin. Pitoisuudet veressä, syljessä ja plasmassa ovat samaa luokkaa.

Parasetamolien jakautumistilavuus on noin 1 l/painokilo. Terapeuttisilla annoksilla sitoutuminen plasman proteiineihin on - vähäistä.

Metabolia

Aikuisilla parasetamoli konjugoituu maksassa glukuronihapon (noin 60 %) ja sulfaatin (noin 35 %) konjugaatteina. Viimeksi mainittu reitti saturoituu nopeasti hoitoannosta suuremmilla annoksilla. Merkitykseltään vähäisemmässä, sytokromi P450:n katalysoimassa reitissä muodostuu reaktiivista välituotetta (N-asetyyli-bentsokinoni-imiinia), jonka glutationi muuttaa nopeasti myrkyttömäksi parasetamolien normaalikäytössä ja joka eliminoituu virtsaan konjugoiduttuaan kysteiniin (noin 3 %) ja merkaptopuurihapon kanssa.

Vastasyntyneillä ja alle 12-vuotiailla lapsilla konjugoituminen sulfaatin kanssa on pääasiallinen eliminaatioreitti ja glukuronidaatiota esiintyy vähemmän kuin aikuisilla. Kokonaiseliminaatio lapsilla on kuitenkin verrattavissa aikuisten eliminaatioon; tämä johtuu lasten paremmasta sulfaattikonjugaatiokyvystä.

Eliminaatio

Parasetamoli erittyy pääasiassa virtsaan. 90 % nautitusta annoksesta eliminoituu munuaisten kautta 24 tunnin kuluessa pääasiassa glukuronidi- (60–80 %) ja sulfaattikonjugaatteina (20–30 %). Alle 5 % eliminoituu muuttumattomana. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa, yliannostuksen jälkeen ja vastasyntyneillä parasetamolien eliminaation puoliintumisaika on pitempi. Enimmäisvaikutus vastaa plasmapitoisuuksia. Konjugaatiokyky ei muutu iäkkäillä potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Eläimillä tehdyt kokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisia vaikutuksia.

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys

Liivate (E441)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Talkki (E553B)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (E468)

Magnesiumstearaatti (E572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Paracetamol Accord 500 mg tabletti on pakattu PVC-ALU-läpipainopakkauksiin, joissa on 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50, 56, 60, 100 tai 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,

Alankomaat

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 32185

**9 MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.09.2016 / 24.04.2020

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Accord 500 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500,0 mg paracetamol.

Hjälpämne(n):

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, odramerad kapselformad tablett präglad med "B brytskåra T" på den ena sidan och slät på den andra sidan

Obs! Tablettens längd, bredd och tjocklek är $16,50 \pm 0,20$ mm, $8,20 \pm 0,20$ mm respektive $5,10 \pm 0,30$ 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för oral användning.

Vuxna och ungdomar över 15 år (> 55 kg kroppsvikt)

1 till 2 tabletter (500-1 000 mg) samtidigt, upp till 6 tabletter (3 000 mg) per 24 timmar.

Barn och ungdomar upp till 15 år

6-9 år: ½ tablett åt gången, upp till 4-6 gånger per dygn

9-12 år: 1 tablett åt gången, upp till 3-4 gånger per dygn

12-15 år: 1 tablett åt gången, upp till 4-6 gånger per dygn

Anvisningar för användning:

- Paracetamol tablett är inte lämplig för barn under 6 år.
- Doseringsintervallet ska vara minst 4 timmar.
- Ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller paracetamol.
- Den angivna dosen ska inte överskridas på grund risk för allvarlig leverskada (se avsnitt 4.4 och 4.9).
- Den lägre administreringsfrekvensen är avsedd för barn vid den nedre gränsen i den relevanta åldersgruppen.
- Beroende på debut av symtom (feber och smärta) är upprepad administrering tillåten.

- Vid smärta i mer än 5 dagar eller vid feber i mer än 3 dagar, vid försämring eller om andra symtom uppkommer, ska behandlingen sättas ut och en läkare rådfrågas.
- Intag av paracetamol med mat och dryck påverkar inte effekten av läkemedlet.
- Vid nedsatt njurfunktion (njursvikt) ska dosen minskas:

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

- Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom måste dosen minskas eller doseringsintervallet förlängas.
- Den dagliga effektiva dosen ska inte överskrida 60 mg/kg/dag. I följande situationer ska den dagliga dosen inte överskrida 2 g/dag:
 - Vuxna som väger mindre än 50 kg
 - Lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, Gilberts syndrom (familjär icke-hemolytisk gulsot)
 - Dehydrering
 - Kronisk undernäring

Administreringssätt

Tabletten ska sväljas hel med en stor mängd vatten, eller vid önskemål, lösas upp i mycket vatten. Lösningen ska röras om ordentligt innan den dricks.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot paracetamol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Användning till barn under 6 års ålder.

4.4 Varningar och försiktighet

Långvarig eller frekvent användning bör undvikas.

Patienter ska uppmanas att inte ta andra läkemedel som innehåller paracetamol samtidigt.

Flera dagliga doser eller överdosering kan orsaka svår leverskada. I sådana fall ska läkare uppsökas omedelbart, även om patienten mår bra, på grund av risken för irreversibel leverskada (se avsnitt 4.9). Hos unga personer som behandlas med 60 mg/kg paracetamol dagligen är en kombination med ett annat febernedsättande medel inte motiverat, förutom vid ineffektivitet.

Försiktighet rekommenderas vid administrering av paracetamol till patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion (Child-Pugh > 9), lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (inklusive Gilberts syndrom), akut hepatit, samtidig administrering av läkemedel som påverkar leverfunktionen, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, alkoholmissbruk, kronisk dehydrering och undernäring.

Risken för överdosering är större hos personer med icke-cirrotisk alkoholbetingad leversjukdom. Försiktighet ska iakttas vid kronisk alkoholism. Alkohol ska inte användas under behandlingsperioden. I sådana fall ska den dagliga dosen inte överstiga 2 gram. Vid hög feber, tecken på sekundär infektion, eller ihållande symtom i mer än tre dagar, ska läkare uppsökas.

Efter långvarigt (> 3 månader) intag av analgetika varje dag eller oftare, kan huvudvärk uppkomma eller försämrats. Huvudvärk orsakad av överanvändning av analgetika ska inte hanteras genom att öka dosen. I dessa fall ska beslut om användning av analgetika tas efter konsultation med läkare.

Försiktighet rekommenderas till patienter med astma som är känsliga för acetylsalicylsyra eftersom lättare reaktioner med bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Absorptions hastigheten för paracetamol kan vara förhöjd av metoklopramid eller domperidon och fördröjd av kolestyramin. Den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan förstärkas vid långvarig daglig användning av paracetamol med ökad risk för blödning. Enstaka doser har ingen signifikant effekt.

Paracetamol metaboliseras i hög grad i levern och kan därmed interagera med läkemedel med samma metabola väg eller inducera/hämna samma metabola väg. Kronisk användning av alkohol eller läkemedel som inducerar leverenzymerna såsom rifampicin, barbiturater, vissa antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) och johannesört kan öka hepatotoxiciteten för paracetamol som en följd av en ökad och snabb bildning av toxiska metaboliter. Försiktighet krävs därför vid samtidigt intag av enzyminducerande läkemedel.

Probenecid blockerar bindningen av paracetamol till glukuronsyra och minskar clearance för paracetamol med en faktor på cirka 2. Om probenecid tas samtidigt ska paracetamoldosen minskas.

Paracetamol kan öka plasmakoncentrationen av kloramfenikol.

Vid kronisk samtidig användning av paracetamol och zidovudin är det vanligt att neutropeni uppkommer. Detta beror sannolikt på den nedsatta metabolismen av zidovudin.

Salicylamid kan förlänga elimineringshalveringstiden för paracetamol.

Isoniazid minskar clearance av paracetamol och potentierar eventuellt dess effekt och/eller toxicitet, genom hämning av metabolismen i levern.

Paracetamol kan minska biotillgängligheten av lamotrigin och eventuellt minska dess effekt, på grund av eventuell induktion av dess metabolism i levern.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt 4.4.)

Interferens med laborietester

Paracetamol kan påverka tester av urinsyra med fosfovolframsyra och tester av blodsocker med glukosoxidasperoxidase.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

Amning:

Paracetamol utsöndras i bröstmjolk men inte i någon kliniskt signifikant mängd. Inga negativa effekter på spädbarn har rapporterats. Paracetamol kan användas av ammande kvinnor så länge den rekommenderade dosen inte överskrids. Försiktighet ska iaktas vid långvarig användning

Fertilitet:

Inga skadliga effekter på fertilitet är kända vid normal användning av paracetamol.

5.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Vid terapeutiska doser kan ett fåtal biverkningar uppkomma.

Biverkningsfrekvenserna klassificeras enligt följande: 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).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Agranulocytos (långvarig användning), trombocytopeni, trombocytopen purpura, leukopeni, hemolytisk anemi Trombocytstörningar, stamcellsstörningar
	Mycket sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet (exklusive angioödem)
	Mycket sällsynta	Överkänslighet (angioödem, ventilationsproblem, hyperhidros, illamående, hypotoni, chock, anafylaktisk reaktion) som kräver utsättning av behandling
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hypoglykemi
Psykiska störningar	Sällsynta	Depression NOS, förvirring, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Tremor NOS, huvudvärk NOS

Ögon	Sällsynta	Onormal syn
Hjärtat	Sällsynta	Ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Bronkospasm hos patienter som är känsliga för acetylsalicylsyra och andra NSAID-preparat
Magtarmkanalen	Sällsynta	Blödning NOS, buksmärta NOS, diarré NOS, illamående, kräkningar
Lever och gallvägar	Sällsynta	Onormal leverfunktion, leversvikt, levernekros, gulsot
	Mycket sällsynta	Hepatotoxicitet
	Redan administrering av 6 gram paracetamol kan leda till leverskada (hos barn: mer än 140 mg/kg); högre doser orsakar irreversibel levernekros.	
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Klåda, utslag, svettning, purpura, angioödem, urtikaria
	Mycket sällsynta	Allvarliga hudreaktioner har rapporterats
	Ingen känd frekvens	Akut generaliserad exantematös pustulos, toxisk nekrolys, läkemedelsinducerad dermatos, Stevens-Johnsons syndrom
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Steril pyuri (grumlig urin) och njurbiverkningar (gravt nedsatt njurfunktion, interstitiell nefrit, hematuri, anuri)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Sällsynta	Yrsel (exklusive vertigo), sjukdomskänsla, feber, sedering, läkemedelsinteraktion NOS
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Överdoser och förgiftning

NOS= Not otherwise specified (inte specificerat på annat sätt).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Paracetamol kan leda till förgiftning, särskilt hos äldre personer, små barn och patienter med leversjukdomar, vid kronisk alkoholism, hos patienter som lider av kronisk undernäring och patienter som använder leverenzyminducerande medel. Överdoser kan vara dödlig i dessa fall.

Leverskada kan uppkomma hos vuxna som har tagit 6 g eller mer av paracetamol, särskilt om patienten har riskfaktorer (se nedan).

Riskfaktorer:

Om patienten

- står på långvarig behandling med karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört eller andra läkemedel som inducerar leverenzym

eller

- regelbundet konsumerar alkohol i mer än rekommenderad mängd.

eller

- sannolikt har glutationsbrist, t.ex. ätstörningar, cystisk fibros, hiv-infektion, svält, kakexi.

Symtom:

Akut paracetamolförgiftning kan utvecklas i flera faser.

Symtomen på överdosering av paracetamol under de två första dagarna är illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärta. Lätt förgiftning är begränsad till dessa symtom. När förgiftningen är svårare uppkommer subkliniska symtom som ökning av leverenzym. Från 2 till 4 dagar efter exponering manifesteras kliniska symtom på leverskada, såsom smärtsam hepatomegali, gulsot, encefalopati, koma och störd blodkoagulation, samtliga sekundära till leversvikt.

Nedsatt njurfunktion (tubulär nekros) är sällsynt. Svår förgiftning kan leda till att metabol acidosis uppkommer.

Behandling:

Lokala riktlinjer ska beaktas vid överdosering av paracetamol.

Direkt efter intag av en överdos av paracetamol, som eventuellt kan leda till svår förgiftning, kan behandling för att minska absorptionen sättas in, såsom magsköljning inom en timme efter intag eller administrering av aktivt kol.

N-acetylcystein (NAC) kan administreras som antidot. För administrering av NAC och ytterligare behandling ska koncentrationen av paracetamol i blod fastställas. I allmänhet är intravenös administrering av NAC att föredra och ska fortsätta tills paracetamol inte längre går att detektera. Det är viktigt att inse att intag av NAC upp till 36 timmar efter intag kan förbättra prognosen. Oral administrering av NAC ska inte kombineras med oralt, aktivt kol.

Levertester måste tas i början av behandlingen och måste upprepas var 24:e timme efter behandling. I de flesta fall återgår levertransaminaser till normala nivåer inom två veckor efter intag av en överdos med fullständig återhämtning av leverfunktion. I sällsynta fall kan en levertransplantation krävas.

6 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

6.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga analgetika och antipyretika, anilider

ATC-kod: N02BE01

Paracetamol är ett effektivt antipyretiskt och analgetiskt medel. Det har dock ingen antiinflammatorisk effekt.

Den huvudsakliga verkningsmekanismen hos paracetamol är hämning av cyklooxygenas, ett enzym som är viktigt för prostaglandinsyntesen. Cyklooxygenas i centrala nervsystemet är mer känsligt för paracetamol än perifert cyklooxygenas och detta förklarar varför paracetamol har en antipyretisk och analgetisk effekt utan en tydlig perifer antiinflammatorisk aktivitet.

6.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas paracetamol snabbt och nästan helt. Maximala plasmakoncentrationer nås mellan 30 minuter och 2 timmar.

Distribution

Paracetamol distribueras snabbt till alla vävnader. Koncentrationerna är jämförbara i blod, saliv och plasma.

Distributionsvolymen för paracetamol är cirka 1 l/kg kroppsvikt. Vid terapeutiska doser är proteinbindningen försumbar.

Metabolism

Hos vuxna konjugeras paracetamol i levern med glukuronsyrakonjugat (~60 %) och sulfatkonjugat (~35 %). Den senare vägen mätas snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre del katalyseras av cytokrom P450 och ger upphov till bildning av en intermediär reagens (N-acetyl-p-bensokinoneimin) som vid normal användning snabbt detoxifieras av glutation och utsöndras med urinen, efter konjugering med cystein (~3 %) och merkaptursyra.

Hos nyfödda och barn < 12 år är sulfatkonjugering den huvudsakliga elimineringsvägen och glukuronideringen är lägre än hos vuxna. Total eliminering hos barn är jämförbar med den hos vuxna på grund av en ökad förmåga för sulfatkonjugering.

Eliminering

Eliminering av paracetamol sker i huvudsak via urinen. 90 % av den intagna dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar, främst som glukuronidkonjugat (60-80 %) och sulfatkonjugat (20-30 %). Mindre än 5 % utsöndras i oförändrad form. Elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar.

Vid njur- eller leversvikt, efter överdosering och hos spädbarn är elimineringshalveringstiden av paracetamol fördröjd. Den maximala effekten motsvarar plasmakoncentrationer. Hos äldre patienter är förmågan till konjugering oförändrad.

6.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Djurstudier har inte indikerat någon teratogen potential.

Konventionella studier som använder aktuella accepterade standarder för utvärdering av

toxicitet för reproduktion och utveckling är inte tillgängliga.

7 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

7.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Gelatin (E441)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551),
Talk (E553B),
Natriumstärkelseglykolat (typ A) (E468)
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Paracetamol Accord är förpackade i PVC-ALU-blistерförpackningar med 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50, 56, 60, 100 och 300 tabletter.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 32185

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.09.2016 / 24.04.2020

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.10.2022