

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol Accord 500 mg poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää 500 mg parasetamolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää noin 418,5 mg natriumia ja 100 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen, ei merkintöjä kummallakaan puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen kivun ja/tai kuumeen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämä lääkemuoto on tarkoitettu vain aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Annos riippuu ruumiinpainosta ja iästä. Kerta-annos on 10–15 mg/painokilo, ja kokonaisvuorokausiannos on enintään 60 mg/painokilo.

Pediatriset potilaat

- Alle 12-vuotiaat lapset: Paracetamol Accord -poretabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.
- 12–15-vuotiaat nuoret, jotka painavat 41–50 kg: Kerta-annos on yksi tabletti. Anto toistetaan tarpeen mukaan 6–4 tunnin välein, mutta enimmäisvuorokausiannosta 4 tablettia vuorokaudessa ei saa ylittää.
- 16–18-vuotiaat nuoret, jotka painavat yli 50 kg: aikuisten annos.

Aikuiset

Tavanomainen aikuisten annos on 1–2 x 500 mg tabletti. Anto toistetaan tarpeen mukaan 4 tunnin välein, mutta parasetamolin enimmäisvuorokausiannosta 3 g (= 6 tablettia) ei saa ylittää.

Enimmäisvuorokausiannos

- Parasetamolin enimmäisvuorokausiannosta 3 g ei saa ylittää.
- Suurin kerta-annos on 1 g (2 poretablettia).

Antotiheys

Antoväli riippuu potilaan oireista ja enimmäisvuorokausiannoksesta. Lääkkeen systemaattinen käyttö poistaa kivun tai kuumeen heilahtelut. Lääkettä voi ottaa uudestaan, jos oireet (kuume ja/tai kipu) uusiutuvat. Antoväli on kuitenkin mielellään pidettävä aina vähintään 6 tuntina. Antoväli ei saa missään tapauksessa olla lyhyempi kuin 4 tuntia. Nuorelle potilaalle lääkettä on annettava säännöllisin välein, myös öisin: mieluiten 6 tunnin tai muussa tapauksessa vähintään 4 tunnin välein. 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa annosta on pienennettävä:

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

Heikentynyt maksan toiminta

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai hänellä on Gilbertin oireyhtymä, annosta on pienennettävä tai antoväliä pidennettävä.

Seuraavissa tilanteissa ei saa ylittää tehokasta vuorokausiannosta 60 mg/painokilo (enintään 2 g/vrk):

- aikuiset, jotka painavat alle 50 kg
- lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, Gilbertin oireyhtymä (familiaalinen ei-hemolyyttinen keltaisuus)
- elimistön kuivuminen
- krooninen virheravitsemus
- krooninen alkoholismi.

Tämän parasetamolivalmisteen ottaminen ruoan ja juoman kanssa ei vaikuta valmisteen tehoon.

Antotapa

Paracetamol Accord 500 mg poretabletit otetaan suun kautta. Tabletit laitetaan täyteen vesilasilliseen ja annetaan liueta täysin ennen nielemistä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys parasetamolille tai mille tahansa apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen käyttöä pitkäkestoisesti tai usein toistuvasti ei suositella. Potilasta on kehoitettava olemaan ottamatta muita parasetamolia sisältäviä valmisteita samanaikaisesti. Useiden vuorokausiannosten ottaminen samanaikaisesti voi vaurioittaa maksaa vaikeasti; tällaisessa tapauksessa ei esiinny tajuttomuutta. Potilaan on kuitenkin hakeuduttava hoitoon heti. Lääkkeen pitkittynyt käyttö ilman lääkärin valvontaa voi olla haitallista. Jos nuoren potilaan päivittäinen hoitoannos on 60 mg/painokilo parasetamolia, muiden antipyreettien samanaikainen käyttö on perusteltua vain silloin, jos parasetamoli

ei tehoa.

Varovaisuutta suositellaan parasetamolien annossa, jos potilaalla on jokin seuraavista: kohtalainen ja vaikea munuaisten vajaatoiminta, lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (mukaan lukien Gilbertin oireyhtymä), vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh > 9), akuutti hepatiitti, samanaikainen hoito maksan toimintaan vaikuttavilla lääkevalmisteilla, glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, hemolyyttinen anemia, alkoholin väärinkäyttö, elimistön kuivumistila ja krooninen virheravitsemus (ks. kohta 4.2).

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

Asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä parasetamolien käytössä on raportoitu valoreaktio ja bronkospasmi (ristireaktio) alle 5 %:lla testatuista potilaista.

Parasetamolien ja flukloksasilliinin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMA:n) riski on suurentunut etenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sepsis, aliravitsemus tai muu glutationivajeen syy (esim. krooninen alkoholismi), samoin kuin käytettäessä parasetamolista enimmäisannoksia päivittäin. Tarkkaa seurantaa, mukaan lukien virtsan 5-oksoprolin mittaamista, suositellaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg sorbitolia tabletissa. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää 418,5 mg natriumia per annos. Tämä vastaa 20,92 % WHO:n suositellusta vuorokausiannoksen enimmäismäärästä natriumia.

Tämän lääkevalmisteen suurin vuorokausiannos vastaa 125,55 % WHO:n suositellusta vuorokausiannoksen enimmäismäärästä natriumia.

Paracetamol Accord 500 mg -poretablettien natriumpitoisuus on korkea. Tämä täytyy ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Jos potilaalle kehittyy korkea kuume tai merkkejä sekundaarisesta infektiosta tai jos oireet jatkuvat, on otettava yhteys lääkäriin.

Yliannostus aiheuttaa pysyvän maksavaurion riskin, joten potilaan on hakeuduttava heti lääkäriin vaikka tuntisi vointinsa hyväksi (ks. kohta 4.9).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maksalle myrkylliset aineet saattavat suurentaa parasetamolien elimistöön kertymisen ja yliannostuksen riskiä. Parasetamolien aiheuttamaa maksatoksisuuden riskiä saattavat suurentaa maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivat lääkkeet, kuten barbituraatit, trisykliset masennuslääkkeet ja alkoholi.

Probenesidi estää parasetamolien konjugaation glukuronidihapon kanssa, jolloin parasetamolien puhdistuma vähenee lähes kaksi kertaa tavanomaista pienemmäksi. Jos parasetamolien käytetään samanaikaisesti probenesidin kanssa, on harkittava parasetamolien annoksen pienentämistä.

- Salisyylamidit saattaa pidentää parasetamolien eliminaation puoliintumisaikaa.
- Metoklopramidit ja domperidoni nopeuttavat parasetamolien imeytymistä.
- Kolestyramiini vähentää parasetamolien imeytymistä.
- Parasetamolien samanaikainen käyttö (4 g/vrk vähintään 4 vuorokauden ajan) suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa saattaa aiheuttaa INR-arvojen lievää vaihtelua. Tällöin INR-

arvoja on seurattava tavanomaista tiiviimmin yhdistelmähoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen. Parasetamolien pitkäaikainen, säännöllinen päivittäinen käyttö saattaa lisätä varfariinin ja muiden kumariinien antikoagulaatiovaikutusta, jolloin verenvuotoriski kasvaa. Satunnaisella käytöllä ei ole merkittävää vaikutusta.

- Isoniatsidi pienentää parasetamolien puhdistumaa ja mahdollisesti voimistaa parasetamolien vaikutusta ja/tai toksisuutta estämällä sen metaboliaa maksassa.
- Parasetamoli saattaa indusoida lamotrigiinin metaboliaa maksassa, jolloin lamotrigiinin biologinen hyötyosuus pienenee ja vaikutus saattaa heiketä.

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin: Parasetamoli voi vaikuttaa fosfovolframiin happoon perustuviin virtsahappomäärityksiin ja glukosidioksidaasi-peroksidaasiin perustuviin verensokerimäärityksiin.

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.).

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

Suun kautta otettu parasetamoli erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Imetykseen liittyviä haittavaikutuksia ei toistaiseksi tunneta. Parasetamolia voi käyttää imetyksenaikana hoitoannoksina.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Parasetamoli ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset historiallisissa kliinisissä tutkimuksissa olivat harvinaisia, mutta myös potilasmäärät tutkimuksissa olivat pieniä. Siksi markkinoille tulon jälkeen raportoidut terapeuttisella/hyväksytyllä annoksella ilmenneet tapahtumat, joiden katsotaan johtuvan valmistuksesta, on taulukoitu alle elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan.

Ilmaantuvuudet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), yksittäiset raportit mukaan lukien; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Markkinoille tulon jälkeen haittavaikutusten ilmaantuvuudet on arvioitu spontaaniraportoinnin kautta.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Agranulosytoosi	Hyvin harvinainen

	Leukopenia, hemolyyttinen anemia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (paitsi angioedeema)	Harvinainen
	Anafylaktinen sokki, Ihon yliherkkyysreaktiot mukaan lukien ihottumat ja angioedeema Yliherkkyysreaktiot, jotka vaativat hoidon keskeyttämisen	Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkospasmi*	Hyvin harvinainen
	Kurkunpään turvotus	Tuntematon
Maksa ja sappi	Maksan vajaatoiminta, Maksanekroosi keltaisuus	Harvinainen
	Maksan toimintahäiriö Maksatoksisuus	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, ihottuma, hikoilu, purppura, nokkosihottuma	Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysia Stevens Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Määrittämätön masennus, sekavuus, hallusinaatiot	Harvinainen
Hermosto	Määrittämätön vapina, määrittämätön päänsärky	Harvinainen
Silmät	Epänormaali näkö	Harvinainen
Sydän	Edeema	Harvinainen
Ruuansulatuselimistö	Määrittämättömät verenvuodot, määrittämättömät vatsakivut, määrittämätön ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Harvinainen
Yleisoireet	Huimaus (kiertohuimausta lukuun ottamatta), huonovointisuus, kuume, sedaatio, määrittämätön lääkeinteraktio	Harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Yliannostus ja myrkytykset	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Aseptinen pyuria (samea virtsa), ja munuaisiin liittyvät haittavaikutukset (Vaikea munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstiaallinen nefriitti, hematuria, anuria)	Hyvin harvinainen

*Parasetamolin käyttöön on liittynyt bronkospasmitapauksia, mutta niitä esiintyy todennäköisemmin astmaattikoilla, jotka ovat herkkiä asetyylisalisyylihapolle tai muille steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille (NSAID).

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 saattaa aiheuttaa myrkytyksen vaaran, erityisesti iäkkäille, nuorille sekä potilaille, joilla on maksasairaus, krooninen alkoholismi tai krooninen virheravitsemus. Näissä tapauksissa yliannostus voi johtaa kuolemaan.

Maksa voi vaurioitua aikuisella, joka on ottanut parasetamolia vähintään 10 grammaa. Potilaalla, jolla on riskitekijöitä (ks. alla), maksa voi vaurioitua vähintään 5 gramman parasetamoliannoksesta.

Riskitekijät

Jos

a) potilas saa pitkäaikaishoitoa karbamatsepiinilla, fenobarbitonilla, fenytoiinilla, primidonilla, rifampisiinilla, mäkikuismalla tai muilla maksaentsyymejä indusoivilla lääkkeillä.

tai

b) potilas käyttää säännöllisesti alkoholia suositeltua enemmän.

tai

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

Oireet

Parasetamolin yliannostuksen oireita ensimmäisten 24 tunnin aikana ovat kalpeus, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus ja vatsakipu.

Maksavaurio saattaa ilmetä 12–48 tunnin kuluttua lääkkeenotosta. Sokeriaineenvaihdunnan poikkeamia ja metabolista asidoosia saattaa esiintyä. Vaikeassa myrkytyksessä maksan vajaatoiminta voi johtaa enkefalopatiaan, verenvuotoon, hypoglykemiaan, aivoedeemaan ja kuolemaan. Akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja siihen liittyvään akuuttiin munuaistiehyiden kuolioon voimakkaasti viittaavia oireita ovat lantion alueen kipu, hematuria ja proteinuria, ja se saattaa kehittyä ilman vaikeaa maksavauriotakin. Rytmihäiriöitä ja haimatulehdusta on ilmoitettu. Samanaikaisesti on todettu maksan transaminaasi- (ASAT, ALAT), laktaattidehydrogenaasi-, bilirubiini- sekä protrombiiniarvojen suurenemista; nämä voivat ilmetä 12–48 tunnin kuluttua lääkkeenotosta.

Hoito

Parasetamolin yliannostuksen hoidossa oleellista on hoidon nopea aloitus. Vaikka merkitseviä varhaisoireita ei olisi, potilas on lähetettävä kiireellisesti sairaalahoitoon. Oireet voivat rajoittua pahoinvointiin tai oksenteluun, eivätkä ne ehkä kuvasta yliannoksen vaikeusastetta tai elinvaurion riskiä. Hoidossa on noudatettava vakiintuneita hoito-ohjeistoja.

Aktiivihiielen käyttöä on harkittava, jos yliannostuksesta on kulunut enintään 1 tunti. Parasetamolin pitoisuus plasmassa tulisi mitata vasta vähintään 4 tunnin kuluttua yliannostuksesta (mittaukset sitä ennen ovat epäluotettavia). N-asetyylikysteiniä voidaan käyttää 24 tunnin kuluessa parasetamolin yliannostuksesta, suurin suojavaikutus saavutetaan kuitenkin yliannostusta seuraavien 8 tunnin kuluessa. Tämän ajan jälkeen vasta-aineen tehokkuus heikkenee jyrkästi. Potilaalle annetaan tarvittaessa N-asetyylikysteiniä laskimoon vakiintuneen annostusaikataulun mukaan. Jos oksentelu ei ole ongelma, suun kautta annettava metioniini saattaa olla asianmukainen vaihtoehto syrjäalueilla, muualla kuin sairaalassa.

Suuret natriumbikarbonaattiannokset saattavat oletettavasti aiheuttaa maha-suolikanavan oireita, myös röyhtäilyä ja pahoinvointia. Suuret natriumbikarbonaattiannokset saattavat lisäksi aiheuttaa hypernatremiaa, ja siksi potilaan elektrolyyttiarvoja on seurattava ja annettava asianmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu parasetamoli imeytyy nopeasti ja kokonaan. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 30–60 minuutin kuluttua annosta.

Jakautuminen

Parasetamoli jakautuu nopeasti kaikkiin kudoksiin. Pitoisuudet veressä, syljessä ja plasmassa ovat samaa luokkaa. Proteiiniin sitoutuminen on vähäistä.

Biotransformaatio

Parasetamoli metaboloituu pääasiassa maksassa kahta pääreittiä: glukuronidihappo ja rikkihapon konjugaatit. Viimeksi mainittu reitti saturoituu nopeasti hoitoannosta suuremmilla annoksilla. Merkitykseltään vähäisemmässä, sytokromi P450:n katalysoimassa reitissä muodostuu reaktiivista välituotetta (N-asetyyli-bentsokinoni-imiini). Normaaleissa olosuhteissa glutationi muuttaa sen nopeasti myrkyttömäksi ja se eliminoituu virtsaan kysteini- ja merkaptopuurihappokonjugaatteina. Vaikeassa myrkytyksessä tämän myrkyllisen metaboliitin määrä suurenee.

Eliminoituminen

Parasetamoli eliminoituu pääasiassa virtsaan. 90 % otetusta 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.

Fysiopatologiset vaihtelut

Munuaisten vajaatoiminta: Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min) parasetamoli ja sen metaboliitit eliminoituvat viiveellä.

Iäkkäät potilaat: Konjugaatiokyky ei muutu iän myötä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Parasetamolin akuuttia, subkroonista ja kroonista toksisuutta koskeneissa eläintutkimuksissa on rotalla ja hiirellä havaittu maha-suolikanavan haavaumia, veren kuvan muutoksia, maksan ja munuaisten parenkyymien rappeutumista ja kuolioita. Nämä muutokset liittyvät yhtäältä parasetamolin vaikutusmekanismiin ja toisaalta sen metaboliaan. Metaboliitteja, jotka toksiset vaikutukset ja niihin liittyvät elinmuutokset oletettavasti aiheuttavat, on löydetty myös ihmisellä. Lisäksi enimmäishoitoannosten pitkäaikaiskäytössä (so. 1 vuosi) on kuvattu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa korjaantuva, aggressiivinen krooninen hepatiitti. Subtoksisia annoksia käytettäessä myrkytysoireita voi ilmetä 3 viikon käyttöjakson jälkeen. Siksi parasetamolia ei saa käyttää pitkään eikä suurina annoksina.

Parasetamolin hoitoannosten eli myrkyttömien annosten ei ole laajoissa tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan merkityksellistä genotoksista riskiä.

Pitkäkestoiset rotta- ja hiiritutkimukset eivät ole osoittaneet parasetamolilla merkityksellisiä karsinogeenisiä vaikutuksia annostuksilla, jotka eivät aiheuta maksatoksisuutta.

Parasetamoli läpäisee istukan. Eläintutkimukset ja kliininen kokemus eivät toistaiseksi ole osoittaneet mitään teratogeenisuusriskiä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo

Natriumvetykarbonaatti

Sorbitoli (E420)

Vedetön natriumkarbonaatti

Povidoni K25 (E1201)

Simetikoni

Sakkariinatrium

Sitruuna-aromi (sisältää maissimaltodekstriiniä, akaasiakumia [E414] ja alfatokoferolia [E307])

Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä polypropeeniputki tiukasti suljettuna. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen, läpinäkymätön sileä polypropyleeniputki ja valkoinen, läpinäkymätön polyeteenikorkki, jossa on turvasinetti ja kuivausaine. Yksi putki sisältää 24, 20, 8, tai 10 tablettia.

Pakkauskoot

60 (3 x 20) tablettia/kotelo
20 (1 x 20) tablettia/kotelo
10 (1 x 10) tablettia/kotelo
16 (2 x 8) tablettia/kotelo
30 (3 x 10) tablettia/kotelo
24 (3 x 8) tablettia/kotelo
24 (1 x 24) tablettia/kotelo
100 (5 x 20) tablettia/kotelo

Alu-alu-repäisy pakkaus

Repäisy pakkaukset on valmistettu alumiini-alumiini-foliosta.

Alu-alu-repäisy pakkausten pakkauskoot

4 tablettia/kotelo
8 tablettia/kotelo
10 tablettia/kotelo
16 tablettia/kotelo
20 tablettia/kotelo
24 tablettia/kotelo
30 tablettia/kotelo
60 tablettia/kotelo
100 tablettia/kotelo

Kaikkia pakkauskojoja 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

24516

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.05.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Accord 500 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje brustablett innehåller 500 mg paracetamol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natriuminnehåll cirka 418,5 mg/tablett. Innehåller även 100 mg sorbitol (E420) per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett

Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, slät på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av lindrig till måttlig smärta och/eller feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Denna beredning är endast avsedd att användas av vuxna och ungdomar som är 12 år eller äldre.

Doser beror på kroppsvikt och ålder. En engångsdos varierar från 10 till 15 mg/kg kroppsvikt upp till maximalt 60 mg/kg kroppsvikt för total daglig dos.

Pediatriska patienter:

- Barn under 12 års ålder: Paracetamol brustabletter rekommenderas inte till barn under 12 år.
- Till ungdomar från 12 till 15 år som väger 41 till 50 kg är doseringen en tablett per dos, som upprepas vid behov 6-4 timmar senare, utan att överskrida 4 tabletter dagligen.
- Ungdomar 16 till 18 år som väger mer än 50 kg: som vuxna.

Vuxna:

Den vanliga dosen till vuxna är en till två tabletter à 500 mg, som vid behov upprepas 4 timmar senare, utan att överskrida 3 g paracetamol per dag (dvs. 6 tabletter).

Maximal daglig dos:

- Den maximala dagliga dosen av paracetamol får inte överskrida 3 g.

- Maximal engångsdos är 1 g (2 brustabletter)

Administreringsfrekvens:

Det specifika dosintervallet beror på symtomen och den maximala dagliga dosen. Systematisk administrering innebär att smärta eller febersvängningar kan undvikas. Beroende på återkomst av symtom (feber och/eller smärta) är upprepad administrering tillåten. Doseringsintervallet ska helst aldrig vara mindre än 6 timmar och får aldrig vara mindre än 4 timmar. Administrering till ungdomar ska ske med jämna mellanrum, inklusive nattetid, helst med ett intervall på 6 timmar, annars vid ett intervall på minst 4 timmar. Om smärtan kvarstår i mer än 5 dagar eller febern varar i mer än 3 dagar, vid försämring eller om andra symtom uppkommer, ska behandlingen sättas ut och en läkare rådfrågas.

Nedsatt njurfunktion:

Vid nedsatt njurfunktion ska dosen minskas:

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

Nedsatt leverfunktion:

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

Den dagliga effektiva dosen ska inte överskrida 60 mg/kg/dag (upp till maximalt 2 g/dag) i följande situationer:

- Vuxna som väger mindre än 50 kg
- Lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, Gilberts syndrom (familjär icke-hemolytisk gulsot)
- Uttorkning
- Kronisk undernäring
- Kronisk alkoholism

Intag av paracetamol med mat och dryck påverkar inte effekten av läkemedlet.

Administreringssätt

Paracetamol Accord 500 mg brustabletter är för oral administrering. Tablettorna ska läggas i ett helt glas vatten precis före användning och lösas upp helt innan de sväljs.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot paracetamol eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Långvarig eller frekvent användning bör undvikas. Patienter ska uppmanas att inte ta andra läkemedel som innehåller paracetamol samtidigt. Intag av flera dagliga doser under en administrering kan skada levern svårt. I dessa fall uppkommer inte medvetlöshet. Läkare ska dock sökas omedelbart. Långvarig användning, förutom under medicinsk övervakning, kan vara skadlig. Hos ungdomar som behandlas med 60 mg/kg paracetamol dagligen är en kombination med ett annat febernedsättande medel inte motiverad, förutom vid ineffektivitet.

Försiktighet rekommenderas vid administrering av paracetamol till patienter med måttlig och gravt nedsatt njurfunktion, mild till måttlig nedsatt leverfunktion (inklusive Gilberts syndrom), gravt nedsatt

leverfunktion (Child-Pugh > 9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktion, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, alkoholmissbruk, dehydrering och kronisk undernäring (se avsnitt 4.2).

Risken för överdosering är större hos personer med icke-cirrotisk alkoholbetingad leversjukdom. Försiktighet ska iakttas vid kronisk alkoholism. I sådana fall ska den dagliga dosen inte överstiga 2 gram. Alkohol ska inte användas under behandling med paracetamol.

Försiktighet rekommenderas till patienter med astma som är känsliga för acetylsalicylsyra eftersom lättare reaktioner med bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion) hos färre än 5 % av de testade patienterna.

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 100 mg sorbitol per tablett. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 418,5 mg natrium per dos, motsvarande 20,92 % av WHO:s rekommenderat dagligt intag för natrium.

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 125,55 % av WHO:s rekommenderat dagligt intag för natrium.

Paracetamol Accord 500 mg brustabletter anses ha högt natriuminnehåll. Detta ska framför allt beaktas av patienter som står på en saltfattig kost.

Vid hög feber, tecken på sekundär infektion eller ihållande symtom ska läkare rådfrågas.

Läkare ska uppsökas omedelbart vid överdosering, även om patienten mår bra på grund av risken för irreversibel leverskada (se avsnitt 4.9).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hepatotoxiska substanser kan öka risken för ackumulering och överdosering av paracetamol. Risken för hepatotoxicitet av paracetamol kan vara förhöjd av läkemedel som inducerar mikrosomala leverenzym, såsom barbiturater, tricykliska depressiva medel och alkohol.

Probenecid leder till en nästan 2-faldig minskning av clearance av paracetamol på grund av att det hämmar dess konjugering med glukuronsyra. En minskning av paracetamoldosen ska övervägas vid samtidig behandling med probenecid.

- Salicylamid kan förlänga elimineringshalveringstiden för paracetamol.
- Metoklopramid och domperidon ökar absorptionen av paracetamol.
- Kolestyramin: minskar absorptionen av paracetamol.
- Samtidig användning av paracetamol (4 g per dag under minst 4 dagar) med orala antikoagulantia kan leda till mindre variationer av INR-värden. I detta fall ska en ökad övervakning av INR-värden ske under den tid kombinationsbehandlingen pågår och efter dess utsättning. 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.
- Isoniazid: Minskning av clearance av paracetamol, med eventuell potentiering av dess effekt

- och/eller toxicitet genom hämning av dess metabolism i levern.
- Lamotrigin: Minskad biotillgängligheten av lamotrigin, med eventuell minskning av dess effekt, på grund av eventuell induktion av dess metabolism i levern.

Interferens med laborietester: Paracetamol kan påverka tester av urinsyra med fosfovolframsyra och tester av blodsocker med glukosoxidasperoxidas.

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.)

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:

Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjolk i små mängder. I dagsläget finns negativa effekter eller biverkningar som associeras med amning. Terapeutiska doser av paracetamol kan administreras under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar av paracetamol från historiska, kliniska studiedata är både ovanliga och bygger på liten patientexponering. Biverkningar från omfattande erfarenheter efter godkännande för försäljning vid terapeutisk/märkt dos och som anses kunna tillskrivas paracetamol presenteras efter organsystemklass och frekvens i tabellen nedan.

Följande konvention har använts för klassificering av biverkningar: 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). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvenser har uppskattats från spontana rapporter efter godkännande för försäljning.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Agranulocytos Leukopeni Hemolytisk anemi	Mycket sällsynta

Immunsystemet	Allergier (exklusive angioödem)	Sällsynta
	Anafylaktisk chock Kutana överkänslighetsreaktioner inklusive bland annat hudutslag och angioödem Överkänslighetsreaktion (som kräver utsättning av behandling)	Mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkospasm*	Mycket sällsynta
	Larynxödem	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Leversvikt Levernekros Gulsot	Sällsynta
	Nedsatt leverfunktion Hepatotoxicitet	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda hudutslag Svettning Purpura Urtikaria	Sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Depression NOS Förvirring Hallucinationer	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor NOS Huvudvärk NOS	Sällsynta

Ögon	Onormal syn	Sällsynta
Hjärtat	Ödem	Sällsynta
Magtarmkanalen	Blödning NOS Buksmärtor NOS Diarré NOS Illamående kräkningar	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Yrsel(exklusive vertigo) Allmän sjukdomskänsla Feber Sedering Läkemedelsinteraktion NOS	Sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Överdoserering och förgiftning	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Steril pyuri (grumlig urin) och njurbiverkningar (gravt nedsatt njurfunktion, tubulointerstitie ll nefrit, hematuri, anuri)	Mycket sällsynta

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

* Det har förekommit fall av bronkospasm med paracetamol, men sannolikheten för dessa är störst hos patienter med astma som är känsliga för acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.

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

Det finns en risk för förgiftning, särskilt hos äldre patienter, hos ungdomar, hos patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism och hos patienter med kronisk undernäring. Överdoser kan vara dödlig.

Lever-skada kan uppkomma hos vuxna som har tagit 10 g paracetamol eller mer. Intag av 5 g paracetamol eller mer kan leda till lever-skada om patienten har riskfaktorer (se nedan).

Riskfaktorer

Om patienten a) står på långvarig behandling med karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört eller andra läkemedel som inducerar leverenzym

eller

b) regelbundet konsumerar alkohol i mer än rekommenderad mängd

eller

c) sannolikt har glutationsbrist, t.ex. åttstörningar, cystisk fibros, hiv-infektion, svält, kakexi.

Symtom

Symtom på överdoser under första 24 timmarna är blekhet, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärta.

Lever-skada kan bli tydlig 12 till 48 timmar efter intag. Avvikande glukosmetabolism och metabol acidos kan uppkomma. Vid svår förgiftning kan leversvikt utvecklas till encefalopati, blödning, hypoglykemi, cerebralt ödem och dödsfall. Akut njursvikt med akut tubulär nekros, starkt förknippad med ländsmärta, hematuri och proteinuri, kan utvecklas även vid avsaknad av svår lever-skada. Hjärtarytmier och pankreatit har rapporterats. Samtidiga förhöjda halter av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin observeras tillsammans med ökade protrombinnivåer som kan uppkomma 12 till 48 timmar efter administrering.

Hantering

Omedelbar behandling är nödvändig vid hantering av paracetamolöverdoser. Trots brist på signifikanta tidiga symtom ska patienter akut remitteras till sjukhus för omedelbar läkarvård. Symtomen kan vara begränsade till illamående eller kräkningar och kanske inte speglar överdoserens svårighetsgrad eller risken för organskada. Hantering ska ske i enlighet med fastställda behandlingsriktlinjer.

Behandling med aktivt kol ska övervägas om överdosen tagits inom 1 timme. Paracetamolkoncentrationer i plasma ska mätas 4 timmar efter intag eller senare (tidigare koncentrationer är opålitliga). Behandling med N-acetylcystein kan användas upp till 24 timmar efter intag av paracetamol, men den maximala skyddseffekten uppnås upp till 8 timmar efter intag. Effekten av antidoten minskar kraftigt efter den här tiden. Vid behov ska patienten ges N-acetylcystein intravenöst, i enlighet med fastställt doseringsschema. Om kräkningar inte är ett problem kan oralt metionin vara ett lämpligt alternativ om patienten befinner sig långt ifrån ett sjukhus.

Höga doser av natriumbikarbonat kan förväntas inducera gastrointestinala symtom inklusive rapning och illamående. Dessutom kan höga doser av natriumbikarbonat orsaka hypernatremi och elektrolyter ska kontrolleras och patienten behandlas i enlighet därmed.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av oralt administrerat paracetamol är snabb och fullständig. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 30 till 60 minuter efter intag.

Distribution

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

Metabolism

Paracetamol metaboliseras i huvudsak i levern via två större metabola vägar: glukuronsyra- och svavelsyrakonjugat. 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 och merkaptursyra. Omvänt, när omfattande förgiftning uppkommer, ökar mängden av denna toxiska metabolit.

Eliminering

Eliminering sker i huvudsak via urinen. 90 % av den intagna dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar, främst som glukuronid- (60-80 %) och sulfatkonjugater (20-30 %). Mindre än 5 % utsöndras i oförändrad form.

Elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar.

Fysiopatologiska variationer

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min) är elimineringen av paracetamol och dess metaboliter fördröjd.

Åldre: Konjugeringen är oförändrad i denna patientgrupp

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier som undersöker akut, subkronisk och kronisk toxicitet av paracetamol på råttor och mus, observerades gastrointestinala lesioner, blodstatusförändringar, degeneration av lever- och njurparenkym och nekros. Dessa förändringar kan å ena sidan tillskrivas verkningsmekanismen och å andra sidan metabolismen för paracetamol. Metaboliterna är sannolikt ansvariga för de toxiska effekterna och motsvarande organförändringar har också setts hos människa. Under långvarig användning (dvs. 1 år) har dessutom mycket sällsynta fall av reversibel kronisk aggressiv hepatit beskrivits i intervallet av maximala terapeutiska doser. Vid subtoxiska doser kan symtom på förgiftning uppkomma efter ett intag på 3 veckor. Paracetamol ska därför inte administreras under en längre period eller vid höga doser.

Omfattande undersökningar visade inga tecken på någon relevant genotoxisk risk för paracetamol vid det terapeutiska, dvs. icke-toxiska, dosintervallet.

Långvariga studier på råttor och mus visade inga tecken på relevanta karcinogena effekter vid icke-hepatotoxiska doser av paracetamol.

Paracetamol passerar placentabarriären. Djurstudier och klinisk erfarenhet har hittills inte indikerat någon teratogen potential.

Konventionella studier som använder aktuella accepterade standarder för utvärdering av toxicitet för reproduktion och utveckling är inte tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra
Natriumvätekarbonat
Sorbitol E420
Natriumkarbonat, vattenfri
Povidon K 25 (E1201)
Simetikon
Natriumsackarin
Citronsmak (innehållande majsmaltodextrin, akaciagummi (E414) och alfa-tokoferol (E307))
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut polypropentuben väl. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, opak, slät polypropentub och vitt, opakt säkerhetslock av polyeten med inbyggt torkmedel. Innehåller 24 tabletter, 20 tabletter, 8 tabletter eller 10 tabletter i en tub.

Förpackningsstorlekar:

60 (3 x 20) tabletter per kartong
20 (1 x 20) tabletter per kartong
10 (1 x 10) tabletter per kartong
16 (2 x 8) tabletter per kartong
30 (3 x 10) tabletter per kartong
24 (3 x 8) tabletter per kartong
24 (1 x 24) tabletter per kartong
100 (5 x 20) tabletter per kartong

Alu-alu-stripförpackning:

Stripförpackningarna är gjorda av aluminium-aluminiumfoli

Förpackningsstorlek(ar) för Alu-Alu-stripförpackning:

4 tabletter per kartong
8 tabletter per kartong
10 tabletter per kartong
16 tabletter per kartong
20 tabletter per kartong
24 tabletter per kartong
30 tabletter per kartong
60 tabletter per kartong
100 tabletter per kartong

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

24516

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

04.05.2011

10. 1 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.08.2022