

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Panadol Extend 665 mg säädellysti vapauttava tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää parasetamolia 665 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.
Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselin muotoinen kalvopäällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "8" ja toinen puoli on ilman merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Särky- ja kuumetilojen oireenmukainen hoito. Artroosista johtuva kipu.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille (40 kg):
1—2 tablettia enintään 3 kertaa vuorokaudessa.

Korkeintaan 6 tablettia vuorokaudessa. Annosvälin on oltava vähintään 6 tuntia.
Suurin vuorokausiannos: 4000 mg.

Annossuositusta ei saa ylittää. Vaikutuksen aikaansaamiseksi käytetään pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

Annosteltava varoen lapsille (yli 12-vuotiaat) ja käytettävä pienintä vaikuttavaa annostasoa.

Pediatriset potilaat

Ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Niele tabletti kokonaisuutena. Älä pureskele tai imeskele tablettia, sillä se turmelee tabletin säädellysti vapauttavan ominaisuuden. Tabletti voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sisältää parasetamolia. Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden parasetamolia sisältävien valmisteiden kanssa, koska samanaikainen käyttö muiden parasetamolia sisältävien valmisteiden kanssa saattaa johtaa yliannostukseen.

Parasetamolin yliannostus saattaa aiheuttaa maksavaurion, mikä voi johtaa maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.9).

Taustalla oleva maksasairaus lisää parasetamoliin liittyvien maksavaurioiden riskiä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmistetta potilailla, joilla on todettu maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Maksan toiminnan häiriöitä/vaurioita on raportoitu potilailla, joilla glutationivarastot ovat ehtyneet, kuten vaikeasti aliravitut, anorektikot, tai potilaat, joilla on alhainen painoindeksi tai alkoholin krooniset suurkuluttajat.

Käytettäessä valmistetta pitkäaikaisten kiputilojen hoitoon, tulee noudattaa varovaisuutta etenkin maksa- ja munuaissairauksien yhteydessä.

Pitkäaikaikäkäytössä munuaisvaurion riskiä ei voida kokonaan sulkea pois.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä parasetamolivalmisteita potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta.

Potilailla, joilla elimistön glutationivarastot ovat ehtymässä esim. sepsiksessä, parasetamolin käyttö voi lisätä metabolisen asidoosin riskiä.

Potilaille on määrättävä ja toimitettava asianmukainen pakkauskoko parasetamolia säädellysti vapauttavia tabletteja (markkinoilla olevista vaihtoehdoista riippuen). Pakkauskoon valinnassa on otettava huomioon potilaan tarpeet, hoidettavan sairauden luonne ja virheellisen käytön mahdollisuus. Tahattomien yliannostusten välttämiseksi potilaille on kerrottava, että suositeltua annosta ei saa ylittää eikä samanaikaisesti saa käyttää mitään muita parasetamolia sisältäviä valmisteita (myöskään itsehoitovalmisteita) (ks. kohta 4.9).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metoklopramidi ja domperidoni saattavat lisätä parasetamolin imeytymisnopeutta. Kolestyramiini saattaa vähentää parasetamolin imeytymistä. Varfariinin, dikumarolin ja muiden kumariinien antikoagulanttivaikutus saattaa lisääntyä parasetamolin pitkäaikaisen päivittäisen käytön yhteydessä, jolloin verenvuotoriski kasvaa. Tilapäisellä käytöllä ei ole vaikutusta. Jos parasetamolia käytetään päivittäin yli 2 g, on INR-arvoja (= International normalised ratio) seurattava. Antiepileptit ja probenisidi saattavat vaikuttaa parasetamolin eliminaatioon. Parasetamoli voi vaikuttaa kloramfenikolin kinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaiseen käyttöön ei tiedetä liittyvän riskejä.

Laajat tiedot eivät viittaa parasetamolin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia.

Raskaana olevien naisten on kysyttävä neuvoa lääkäriltä ennen parasetamolin käyttöä. Tätä valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. On käytettävä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa ja mahdollisimman harvoin.

Imetys

Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että merkityksetön määrä parasetamolia erittyy rintamaitoon. Kun imettävä äiti käyttää parasetamolia normaaleilla annoksilla, riski imeväiselle on minimaalinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

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 valmisteesta, on taulukoitu alle MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan.

Ilmaantuvuudet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska käytettävissä oleva tieto ei riitä arviointiin).

Markkinoille tulon jälkeen tunnistetut haittavaikutukset on saatu vapaaehtoisen raportoinnin kautta väestöltä, jonka suuruutta ei ole varmistettu.

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	hyvin harvinainen	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	hyvin harvinainen	anafylaksia, ihoon liittyvät yliherkkyysoireet, kuten ihottuma ja angioedeema.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hyvin harvinainen	Bronkospasmit potilailla, jotka ovat herkkiä asetyylisalisyylihapolle ja muille tulehduskipulääkkeille.
Maksa ja sappi	hyvin harvinainen	maksan toimintahäiriö

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Parasetamolin yliannostus saattaa aiheuttaa maksavaurion, mikä voi johtaa maksansiirtoon tai kuolemaan. Akuuttia haimatulehdusta on havaittu, yleensä maksan toimintahäiriön ja maksatoksisuuden yhteydessä.

Parasetamoliyliannostuksista saatujen tietojen perusteella maksavaurion kliiniset merkit ilmenevät yleensä 24–48 tunnin kuluttua ja saavuttavat yleensä huippunsa 4–6 vuorokauden kuluttua. Säädellysti vapauttavia 665 mg:n tabletteja käytettäessä parasetamoli vapautuu hitaasti. Yliannostustapauksissa lääkkeen imeytyminen pitkittyy ja lääkkeen maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan mahdollisesti myöhemmin kuin välittömästi vapautuvien tablettien yliannostuksen yhteydessä. Lääkepitoisuuskäyrä voi myös olla kaksihuippuinen, sillä tabletti on suunniteltu vapauttamaan vaikuttavaa ainetta kaksivaiheisesti. Plasman lääkepitoisuudet voivat pysyä korkeina useiden päivien ajan etenkin, jos otettu annos on suuri. Välittömästi vapautuvien parasetamolivalmisteiden yliannostuksen hoidossa käytettävät tavanomaiset näytteenotto- ja hoitoprotokollat kuten Rumack–Matthew-nomogrammi eivät siis ole asianmukaisia.

Vahvistetun tai epäillyn yliannostuksen yhteydessä on konsultoitava välittömästi Myrkytystietokeskusta (p. **0800 147 111**) ja lähetettävä potilas lähimpään päivystykseen jatkotoimia ja asiantuntevaa hoitoa varten. Näin on toimittava siinäkin tapauksessa, että potilaalla ei ole yliannostuksen oireita eikä löydöksiä, sillä viivästyneen maksavaurion riski on olemassa.

Myrkytystietokeskuksen mukaan seuraavat parasetamoliannokset katsotaan maksatoksiksi:
 ≥ 150 mg/kg akuutin yliannostuksen yhteydessä tai
 ≥ 100 mg/kg/vrk jatkuvan yliannostuksen yhteydessä.

Riskiryhmillä (maksan vajaatoimintapotilaat, alkoholiriippuvaiset, vajaaravitut, HIV-positiiviset jne.) maksatoksinen annos on pienempi ja voi olla noin 100 mg/kg. 70 kg painavalla aikuisella, jolla ei ole aiempia riskitekijöitä, toksinen annos on ≥ 10 g suun kautta edeltävien 24 tunnin aikana tai 6 g/vrk suun kautta edeltävien 2 päivän aikana.

Yliannostuksen hoito

Ensisijainen toimintatapa on antaa aluksi läakehiiltä ja toistaa sen anto 4–6 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Vastaläakehoito suositellaan aloitettavaksi verikoetuloksia odottamatta, jos yksikin seuraavista ehdoista täyttyy:

- Jos niellyn määrän tiedetään tai epäillään olevan maksatoksinen (≥ 10 g aikuisilla tai ≥ 150 mg/kg lapsilla) tai jos nieltä annosta ei tiedetä tai
- Jos lääkkeen nielemisestä on kulunut ≥ 8 tuntia tai lääkkeen ottoajankohtaa ei tiedetä tai
- Jos potilas on ottanut toistuvasti ≥ 100 mg/kg/vrk vähintään 2 päivän ajan tai
- Jos potilaalla on elinvaurion merkkejä (esim. asidoosi, munuaistoiminnan heikentyminen, ikterus, tajunnan tason lasku).

Jos niellyn annoksen tiedetään olevan < 10 g (tai lapsilla pienempi kuin 150 mg/kg) ja tiedetään, että lääke on nieltä alle 8 tuntia ennen potilaan tuloa sairaalaan (molempien ehtojen on täytyttävä), vastaläakehoito voi odottaa, kunnes parasetamolipitoisuuden mittaustulos on tiedossa (mitataan aikaisintaan 4 tunnin kuluttua yliannostuksesta).

Mikäli alkunäytteen parasetamolipitoisuus ei edellytä vasta-ainehoidon aloitusta, potilaalta suositellaan otettavan kontrolliverinäytteitä (esim. 6, 8 ja 12 tunnin kuluttua lääkkeen nielemisestä), sillä lääkepitoisuus voi suurentua myöhemminä tunteina ja lääkepitoisuuskäyrä voi myös olla kaksihuippuinen.

Vastaläkkeen annos valitaan Myrkytystietokeskuksen ohjeiden mukaan.

Vastaläakehoito voidaan lopettaa, jos plasmassa ei todeta parasetamolia eikä maksan vajaatoiminnan merkkejä ole (mittarina käytetään Myrkytystietokeskuksen suosittelemia parametreja). Jos nämä ehdot eivät täyty hoidon ensimmäisten 25 tunnin jälkeen, hoitoa jatketaan tätä pidempään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Parasetamoli on anilidijohdannainen, jolla on asetyylilisäylihapon kaltainen kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus. Parasetamoli ei kuitenkaan ärsytä ruoansulatuskanavaa, ja myös maha- ja pohjukaissuolihaavapotilaat voivat käyttää parasetamolia. Parasetamoli ei vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä vuotoaikaan. Potilaat, jotka ovat allergisia asetyylilisäylihapolle, sietävät yleensä parasetamolia hyvin. Parasetamolin kuumetta alentava vaikutus johtuu sen vaikutuksesta keskushermoston lämmönsäätelykeskuksiin, jota kautta lämmönluvutus lisääntyy. Kipua lievittävän vaikutuksen mekanismia ei tarkasti tunneta.

Kliininen teho

Hoidettaessa polvien nivelrikosta johtuvaa kipua Panadol Extend tabletit (2 x 665 mg 3 kertaa päivässä) olivat samanarvoiset kuin tavalliset parasetamolitabletit (2 x 500mg 4 kertaa päivässä). Akuutissa, hammaskirurgisen toimenpiteen aiheuttamassa jälkikivussa yksi annos Panadol Extend valmistetta (2 x 665 mg tablettia) oli samanarvoinen kuin tavalliset parasetamoli valmisteet (2 x 500 mg tablettia) 4 tuntia toimenpiteen jälkeen potilaiden antamien kokonaislausuntojen perusteella. Hoitojen välillä ei ollut merkittävää eroa analgesian kehittymisessä eikä maksimaalisessa analgeettisessa tehossa. Panadol Extend valmisteella saatiin pitempi kestoinen vaikutus kuten oli odotettavissa, sillä kyseessä on hitaasti vapautuvaa (=säädellysti vapauttava tabletti) parasetamolia sisältävä lääkekuoli. Tämä on myös yhtäpitävää farmakokineettisten tutkimustuloksien kanssa. Pääteltiin, että Panadol Extend lievittää kipua jopa 8 tunnin ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Parasetamoli imeytyy nopeasti oraalisesti annettaessa. Se metaboloituu maksassa pääasiassa konjugoitumalla glukuronidiksi ja sulfaatiksi. Pienempi osa (n. 3—10 % terapeuttisesta annoksesta) metaboloituu oksidatiivisesti sytokromi P-450 entsyymien katalysoimana, jolloin muodostunut reaktiivinen väliuotemetaboliitti sitoutuu ensisijaisesti maksan glutationiin ja erittyy sekä kysteiniini- että merkaptuurikonjugaattina. Sitoutuminen plasman proteiineihin on erittäin vähäistä terapeuttisilla annoksilla. Erittyminen tapahtuu munuaisten kautta. Terapeuttisesta annoksesta erittyy n. 80—90 % glukuronidina ja sulfaattina, n. 2—3 % muuttumattomana, ja pienempi määrä erittyy kysteiniini- ja merkaptuurikonjugaatteina.

Panadol Extend -valmiste on kaksikerroksinen tabletti, joka sisältää nopeasti ja hitaasti vapautuvaa (=säädellysti vapauttava tabletti) parasetamolia. Vapautuva lääkeainemäärä varmistaa sen, että terapeuttinen parasetamolipitoisuus plasmassa saavutetaan nopeasti ja ylläpidetään keskimäärin jopa 6—8 tuntia annostelun jälkeen.

Annosovitetussa imeytymisessä Panadol Extend säädellysti vapauttavat tabletit ja tavalliset parasetamolitabletit olivat bioekvivalentteja riippumatta siitä, otettiin kerta-annos tyhjän mahaan vai ruokailun jälkeen. Ruuan vaikutus lääkeaineen imeytymiseen on verrattain vähäinen, joten ko. Säädellysti vapauttavat tabletit voidaan ottaa joko tyhjän mahaan tai ruokailun yhteydessä. Vakaassa tilassa Panadol Extend oli bioekvivalentti tavallisiin parasetamolitabletteihin verrattuna. Vaihtelu suurimman ja pienimmän plasman parasetamolipitoisuuden välillä oli Panadol Extend tableteilla merkittävästi pienempää kuin tavallisilla parasetamolitableteilla (keskimääräiset vaihteluindeksit valmisteilla olivat 0,957 ja 1,388, $p < 0,001$). Tästä johtuen Panadol Extendilla saatiin tasaisempi plasman parasetamolipitoisuus.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sellaista käyttäjälle merkityksellistä prekliinistä tietoa, jota ei ole jo käsitelty valmisteyhteenvedon muissa osissa, ei ole.

Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja

kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi, esigelatinoitu tärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, kroskarmelloosinatrium, steariinihappo.

Kalvopäällyste: hypromelloosi, glyseroltriasetaatti, karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus ja purkki 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyytit ja pakkaus koot

Valkoinen läpinäkymätön tai läpinäkyvä PVC/PVDC/Al-folio läpipainopakkaus tai lapsiturvallinen joko PVC/PVDC/Al/PET tai PVC/Al/PET -läpipainopakkaus pahvikotelossa.

Läpipainopakkaus 12, 24, 48 tai 96 tablettia.

HDPE purkki 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Purkin kansi voidaan avata esim. lyijykynän avulla asettamalla kynä kannen päällä olevan ristikon loviin ja kääntämällä kynää vastapäivään.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare ApS
Postboks 61
2610 Rødovre
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16157

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.10.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.1.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.08.2020