

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.

Pitkäaikaiskäytössä 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.

Potilaalle 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 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

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 lääkehiiltä ja toistaa sen anto 4–6 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Vastalääkehoito 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 nieltyä 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 nielty alle 8 tuntia ennen potilaan tuloa sairaalaan (molempien ehtojen on täyttyvä), vastalääkehoito 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 myöhempinä tunteina ja lääkepitoisuuskäyrä voi myös olla kaksihuippuinen.

Vastalääkkeen annos valitaan Myrkytystietokeskuksen ohjeiden mukaan.

Vastalääkehoito 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 asetyylilisisylihapon 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 asetyylilisisylihapolle, sietävät yleensä parasetamolia hyvin. Parasetamolien kuumetta alentava vaikutus johtuu sen vaikutuksesta keskushermoston lämmönsäätelykeskuksiin, jota kautta lämmönluovutus 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 lääkekuoto. 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 välituotemetaboliitti 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 tyhjään mahaan vai ruokailun jälkeen. Ruuan vaikutus lääkeaineen imeytymiseen on verrattain vähäinen, joten ko. Säädellysti vapauttavat tabletit voidaan ottaa joko tyhjään 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, glyseroltriäsetaatti, 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 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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 käsittelyohjeet

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

01.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Panadol Extend 665 mg tablett med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 665 mg paracetamol.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning.
Vit till naturvit kapselformad, filmdragerad tablett märkt med ”8” på ena sidan och utan märkning på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av värk och feber. Smärta orsakad av artros.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För vuxna och barn över 12 år (40 kg):
1–2 tabletter högst 3 gånger per dygn.

Högst 6 tabletter per dygn. Dosintervallet bör vara minst 6 timmar.
Högsta dygnsdosen: 4 000 mg.
Rekommenderad dos får inte överskridas. Lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid ska användas för att få till stånd effekt.

Bör administreras med försiktighet till barn (över 12 år), och lägsta effektiva dos bör användas.

Pediatrisk population

Rekommenderas inte för barn under 12 år.

Administreringsätt

Oral användning.

Tabletten ska sväljas hel. Patienten får inte tugga eller suga på tabletten, eftersom detta förstör tablettens egenskaper i fråga om modifierad frisättning. Tabletten kan tas antingen i samband med måltid eller på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Innehåller paracetamol. Får inte kombineras med andra preparat som innehåller paracetamol, eftersom

samtidig användning kan leda till överdosering.

Överdoserings av paracetamol kan orsaka leverskada som kan kräva levertransplantation eller leda till dödsfall (se avsnitt 4.9).

Underliggande leversjukdomar ökar risken för paracetamolrelaterade leverskador. Försiktighet bör iaktas när preparatet ges till patienter med konstaterad lever- eller njursvikt.

Fall av hepatisk dysfunktion/leverskada har rapporterats hos patienter vars glutationsförråd är uttömda, exempelvis patienter som är svårt undernärda, har anorexia nervosa eller lågt kroppsmasseindex (BMI) eller regelbundet dricker stora mängder alkohol.

När preparatet används för behandling av långvariga smärttillstånd bör försiktighet iaktas framför allt i samband med lever- och njursjukdomar.

Vid långtidsanvändning kan risken för njurskada inte helt uteslutas.

Försiktighet bör iaktas när paracetamolpreparat ges till patienter med hjärtsvikt.

Hos patienter vars förråd av glutation i kroppen är på väg att bli uttömda, t.ex. vid sepsis, kan användning av paracetamol öka risken för metabolisk acidosis.

Patienten bör ordineras och expedieras en lämplig förpackningsstorlek med paracetamoltablett med modifierad frisättning (beroende på vilka alternativ som finns på marknaden). I valet av förpackningsstorlek bör patientens behov, typen av sjukdom som ska behandlas samt risken för felaktig användning beaktas.

För att undvika oavsiktlig överdosering bör patienterna informeras om att den rekommenderade dosen inte får överskridas och att inga andra preparat som innehåller paracetamol (gäller även receptfria preparat) får användas samtidigt (se avsnitt 4.9).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metoklopramid och domperidon kan öka absorptions hastigheten för paracetamol. Kolestyramin kan minska absorptionen av paracetamol. Den antikoagulerande effekten av warfarin, dikumarol och andra kumariner kan förstärkas vid långvarig daglig användning av paracetamol, vilket leder till ökad risk för blödningar. Tillfällig användning har ingen sådan effekt. Om det dagliga intaget av paracetamol överstiger 2 g bör INR-värdena (= International Normalised Ratio) övervakas.

Antiepileptika och probenecid kan påverka elimineringen av paracetamol. Paracetamol kan påverka kloramfenikols kinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kända risker relaterade till användning under graviditet.

En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av paracetamol. Epidemiologiska studier av den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för paracetamol i livmodern har inte gett avgörande resultat.

Gravida kvinnor bör rådfråga läkare före användning av paracetamol. Detta preparat kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt. Lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och så sällan som möjligt bör användas.

Amning

Tillgängliga data visar att en obetydlig mängd paracetamol utsöndras i bröstmjolk. När en ammande moder använder paracetamol i normala doser är risken för det ammade barnet minimal.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Erfarenheter efter godkännande för försäljning

Biverkningarna i historiska kliniska prövningar var sällsynta, men även antalet patienter i prövningarna var litet. Därför har fall som rapporterats efter godkännandet för försäljning och som uppträtt vid terapeutiska/godkända doser och ansetts bero på preparatet listats nedan enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens.

Incidensen har definierats enligt följande konvention: 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).

Biverkningarna som identifierats efter godkännandet för försäljning har inkommit genom frivillig rapportering från en population vars storlek inte har fastställts.

Organsystem	Incidens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	mycket sällsynta	trombocytopeni
Immunsystemet	mycket sällsynta	anafylaxi, hudrelaterade överkänslighetsreaktioner, såsom utslag och angioödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket sällsynta	Bronkospasmer hos patienter som är känsliga för acetylsalicylsyra och andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel
Lever och gallvägar	mycket sällsynta	hepatisk dysfunktion

I mycket sällsynta fall har allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys rapporterats.

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

Överdoser av paracetamol kan orsaka leverskada som kan kräva levertransplantation eller leda till dödsfall. Akut pankreatit har observerats, vanligtvis i samband med hepatisk dysfunktion och levertoxicitet.

Utgående från data från fall av paracetamolöverdosering uppträder de kliniska tecknen på leverskada i

regel inom 24–48 timmar och når vanligen sin topp inom 4–6 dygn.

Vid användning av 665 mg tabletter med modifierad frisättning frisätts paracetamolet långsamt. Vid fall av överdosering förlängs absorptionen av läkemedlet och läkemedlets maximala plasmakoncentration uppnås eventuellt senare än i samband med överdosering av tabletter med omedelbar frisättning. Kurvan över läkemedelskoncentrationen kan också ha två toppar, eftersom tabletten är utformad för att frigöra den aktiva substansen i två etapper. Plasmakoncentrationerna av läkemedlet kan förbli höga under flera dagar framför allt om den intagna dosen är stor. De gängse provtagnings- och behandlingsprotokollen, såsom Rumack–Matthew-nomogrammet, som används vid behandling av överdosering av paracetamolpreparat med omedelbar frisättning är alltså inte ändamålsenliga.

Vid bekräftad eller misstänkt överdosering ska Giftinformationscentralen omedelbart konsulteras (tfn **0800 147 111**) och patienten skickas till närmaste jourmottagning för fortsatta åtgärder och sakkunnig behandling. Detta bör göras även i sådana fall då patienten inte har några symtom eller fynd relaterade till överdosering, eftersom det finns en risk för fördröjd leverskada.

Enligt Giftinformationscentralen anses följande doser av paracetamol vara levertoxiska:

- ≥ 150 mg/kg vid akut överdosering eller
- ≥ 100 mg/kg/dygn vid kontinuerlig överdosering.

För riskgrupper (patienter med leversvikt, alkoholberoende, patienter som är undernärda eller HIV-positiva o.s.v.) är den levertoxiska dosen lägre och kan vara ca 100 mg/kg.

För en vuxen som har en kroppsvikt på 70 kg och inga tidigare riskfaktorer är en toxisk dos ≥ 10 g peroralt under de föregående 24 timmarna eller 6 g/dygn peroralt under de 2 föregående dagarna.

Behandling vid överdos

Det primära tillvägagångssättet är att initialt ge medicinskt kol och sedan ge ytterligare en dos 4–6 timmar efter den första dosen. Insättning av antidot utan att invänta svaren på blodprov rekommenderas redan om ett av följande villkor uppfylls:

- om den svalda dosen är eller misstänks vara levertoxisk (≥ 10 g för vuxna eller ≥ 150 mg/kg för barn), om den svalda dosen inte är känd eller
- om det har gått ≥ 8 timmar efter att läkemedlet togs, om tidpunkten för när läkemedlet togs är okänd eller
- om patienten upprepade gånger har tagit ≥ 100 mg/kg/dygn under minst 2 dagar eller
- om patienten uppvisar tecken på organskada (t.ex. acidosis, försämrad njurfunktion, ikterus, sänkt medvetandegrad).

Om det är känt att den svalda dosen är < 10 g (eller hos barn lägre än 150 mg/kg) och att läkemedlet har tagits mindre än 8 timmar innan patienten anlände till sjukhuset (båda villkoren måste uppfyllas) kan behandlingen med antidot vänta tills provsvaret från mätningen av paracetamolkoncentrationen blir klart (denna mäts tidigast 4 timmar efter överdoseringen).

Om paracetamolkoncentrationen vid den första mätningen inte förutsätter insättning av antidot rekommenderas tagning av kontrollblodprover på patienten (t.ex. 6, 8 och 12 timmar efter intaget av läkemedlet), eftersom läkemedelskoncentrationen kan öka vid de senare tidpunkterna och kurvan över läkemedelskoncentrationen även kan ha två toppar.

Antidotdosen väljs enligt Giftinformationscentralens anvisningar.

Behandlingen med antidot kan avslutas om paracetamol inte observeras i plasma och inga tecken på leversvikt förekommer (som mätare används de parametrar som Giftinformationscentralen rekommenderar). Om dessa villkor inte uppfylls efter de första 25 timmarna med behandling ska behandlingen fortsätta även efter det.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Paracetamol är ett anilidderivat med motsvarande analgetiska och antipyretiska egenskaper som acetylsalicylsyra. Paracetamol ger dock inte upphov till gastrointestinal irritation och kan användas även av patienter med ventrikel- och duodenalsår. Paracetamol påverkar inte trombocyttaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter som är allergiska mot acetylsalicylsyra. Den antipyretiska effekten av paracetamol grundar sig i dess påverkan på värmereglerande centra i centrala nervsystemet varigenom värmeavgivningen ökar. Mekanismen bakom den analgetiska effekten är inte helt klarlagd.

Klinisk effekt

Vid behandling av smärta orsakad av artros i knäna var Panadol Extend tablett (2 x 665 mg 3 gånger dagligen) terapeutiskt ekvivalenta med vanliga paracetamoltablett (2 x 500 mg 4 gånger dagligen). Vid akut postoperativ dental smärta var en enkeldos av Panadol Extend (2 x 665 mg tablett) terapeutiskt ekvivalent med vanliga paracetamolpreparat (2 x 500 mg tablett) baserat på patienternas helhetsbedömning 4 timmar efter ingreppet. Det var ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna varken i fråga om utvecklingen av analgesi eller maximal analgetisk effekt. Med Panadol Extend åstadkoms som förväntat en mer långvarig effekt, eftersom det är fråga om en läkemedelsform som innehåller paracetamol som frigörs långsamt (= tablett med modifierad frisättning). Detta överensstämmer också med de farmakokinetiska forskningsresultaten. Det har slagits fast att Panadol Extend har analgetisk effekt i upp till 8 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol absorberas snabbt vid peroral administrering. Paracetamol metaboliseras i levern främst genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del (ca 3–10 % av en terapeutisk dos) metaboliseras oxidativt katalyserat av cytokrom P450-enzymet till en reaktiv intermediär metabolit, som i första hand binder till glutation i levern och utsöndras både som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Bindningsgraden till plasmaproteiner är mycket ringa vid terapeutiska doser. Utsöndringen sker renalt. Av en terapeutisk dos utsöndras ca 80–90 % som glukuronid och sulfat, ca 2–3 % i oförändrad form och en mindre mängd utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Panadol Extend är en tablett med två lager som innehåller en snabbt och en långsamt frisatt mängd paracetamol (= tablett med modifierad frisättning). Mängden läkemedel som frisätts säkerställer att den terapeutiska paracetamolkoncentrationen i plasma uppnås snabbt och upprätthålls i medeltal upp till 6–8 timmar efter administrering.

Vid intag av en enkeldos var Panadol Extend tablett med modifierad frisättning och vanliga paracetamoltablett bioekvivalenta med avseende på dosjusterad absorption, oavsett om dosen togs på tom mage eller efter en måltid. Matens inverkan på absorptionen av läkemedlet är förhållandevis ringa, och därmed kan dessa tablett med modifierad frisättning tas antingen på tom mage eller i samband med måltid.

Vid steady state var Panadol Extend bioekvivalent med vanliga paracetamoltablett. Fluktuationen i plasmakoncentrationen med avseende på maximal koncentration respektive dalkoncentration av paracetamol var signifikant mindre med Panadol Extend tablett än med vanliga paracetamoltablett (de genomsnittliga fluktuationsindexen var 0,957 och 1,388, $p < 0,001$). På grund av detta gav Panadol Extend upphov till en jämnare plasmakoncentration av paracetamol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för användaren utöver vad som redan behandlats i produktresuméns övriga avsnitt.

Gångse studier där man använt i dag godkända standarder för bedömning av reproduktionseffekter och effekter på utveckling är inte tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos, pregelatiniserad stärkelse, povidon, magnesiumstearat, pregelatiniserad majsstärkelse, kroskarmellosnatrium, stearinsyra.

Filmdragering: hypromellos, glyceroltriacetat, karnaubavax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister och burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vitt ogenomskinligt eller genomskinligt blister av PVC/PVDC/Al-folie eller ett barnsäkert blister av antingen PVC/PVDC/Al/PET eller PVC/Al/PET i en kartong.

Blister: 12, 24, 48 eller 96 tabletter.

HDPE-burk: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Locket på burken kan öppnas t.ex. med hjälp av en blyertspenna som läggs i skårorna i krysset på locket och därefter vrids motsols.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare ApS
Postboks 61
2610 Rødovre
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16157

10. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.10.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 8.1.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.02.2021