

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol/Caffeine Galpharm 500 mg/65 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg paracetamol och 65 mg koffein.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, kapselformad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av lätt till måttlig smärta och/eller feber hos vuxna och barn 15 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre) och ungdomar i ålder 15–18 år som väger mer än 50 kg:

1–2 tabletter enligt behov upp till 3 gånger per dag.

En engångsdos på 1 tablett är lämplig för personer som väger mindre än 60 kg medan engångsdosen på 2 tabletter är lämplig endast för personer som väger 60 kg och mer. Maximal engångsdos är 1 g paracetamol (2 tabletter) och maximal dygnsdos 3 g paracetamol (6 tabletter).

Dosintervallen beror på symtomen och den högsta dygnsdosen. Vid återkommande symtom (feber och/eller smärta) kan doseringen upprepas. Doseringsintervallet bör dock helst inte understiga 6 timmar och aldrig 4 timmar.

Pediatrisk population

Ungdomar i ålder 15–18 år som väger mer än 50 kg: som för vuxna.

Hos barn är det speciellt viktigt att använda viktbaserad dosering och lämplig läkemedelsform. Ungefärliga åldrar enligt vikten ges för kännedom.

Läkemedlet är inte lämpligt för barn under 15 år.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion bör dosen justeras.

Glomerulär filtrering	Dos
10–50 ml/minut	1 tablett var 6:e timme
< 10 ml/minut	1 tablett var 8:e timme

Nedsatt leverfunktion

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

Den effektiva dygnsdosen av paracetamol bör inte överstiga 60 mg/kg/dygn (upp till högst 2 g paracetamol/dygn) i följande situationer:

- vuxna eller ungdomar som väger under 50 kg
- lätt till måttlig leverinsufficiens, Gilberts syndrom (familjär icke-hemolytisk gulsot)
- dehydrering
- kronisk malnutrition
- kronisk alkoholism.

Administreringsätt

Administreringsväg: Oral

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot paracetamol, koffein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Långvarig eller frekvent användning avråds. Patienterna ska rådask att inte samtidigt ta andra läkemedel som innehåller paracetamol. Intag av multipla dygnsdoser vid ett och samma tillfälle kan ge allvarlig leverskada; i sådant fall inträder inte medvetlöshet. Läkarvård ska dock sökas omedelbart. Långvarig användning utan medicinsk övervakning kan vara skadlig. För ungdomar som tar 60 mg/kg kroppsvikt per dygn av paracetamol är inte kombination med annat antipyretikum medel befogat, förutom vid bristande effekt.

Försiktighet är tillrådlig vid användning av paracetamol till patienter med lätt och svår njurinsufficiens, lätt till måttlig leverinsufficiens (inklusive Gilberts syndrom), svår hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh>9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, dehydrering, alkoholmissbruk, och kronisk malnutrition (se avsnitt 4.2).

Riskerna vid överdosering är större för patienter med icke-cirrotisk leverskada på grund av alkohol. Försiktighet ska iakttas hos patienter med kronisk alkoholism. I sådant fall ska dosen inte överstiga 2 g per dygn.

Alkohol ska inte användas under behandling med paracetamol.

Försiktighet är tillrådlig hos astmapatienter som är känsliga mot acetylsalicylsyra, då en lätt reaktion av bronkospasm har rapporterats hos färre än 5 % av testade patienter som fått paracetamol (korsreaktion).

Paracetamol/Caffeine Galpharm bör ges med försiktighet till patienter med gikt, hypertyreos och arytmi.

Patienten bör begränsa användningen av produkter som innehåller koffein under behandlingen med Paracetamol/Caffeine Galpharm eftersom stora mängder koffein kan orsaka nervositet, irritabilitet, sömnlöshet och ibland hjärklappning.

Eftersom koffein förekommer naturligt i te, kaffe, choklad och vissa kolsyrade drycker finns det en risk för att användarna får i sig mer än den rekommenderade mängden 390 mg koffein (6 tabletter) per dag. Patienterna bör ta hänsyn till koffein som finns i kosten och andra läkemedel och se till att de inte överskrider den angivna dosen.

Typiska koffeinmängder i olika kostkällor:

Bryggkaffe: 50–100 mg/100 ml*

Snabbkaffe och te: 20–73 mg/100 ml*

Kolsyrade drycker (cola-drycker) 9–19 mg/100 ml*

Drickchoklad 5–20 mg/100 ml

(*100 ml motsvarar ungefär 1 liten kopp vätska)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Paracetamol

Levertoxiska substanser kan öka risken för ackumulering av paracetamol och överdosering. Risken för levertoxicitet med paracetamol kan öka vid användning av läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer i levern, t.ex. barbiturater, tricykliska antidepressiva och alkohol.

Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Man bör därför överväga att sänka paracetamoldosen vid samtidig behandling med probenecid.

Salicylamid kan förlänga paracetamols elimineringshalveringstid.

Metoklopramid och domperidon påskyndar absorptionen av paracetamol.

Kolestyramin minskar absorptionen av paracetamol.

Användning av paracetamol (4 g per dygn i minst 4 dagar) i kombination med perorala antikoagulantia kan orsaka viss variation i INR-värdena. INR-värdena bör monitoreras noggrannare under tiden som denna kombination ges samt efter avbrytande av behandlingen.

Isoniazid minskar paracetamols clearance med 20 %, eventuellt med förstärkning av dess verkan och/eller toxicitet, genom hämning av dess metabolism i levern. Den kliniska relevansen är inte fastställd.

Paracetamol minskar lamotrigins biotillgänglighet, eventuellt med minskning av dess effekt, på grund av eventuell inducering av dess metabolism i levern.

Samtidig administrering av paracetamol med zidovudin kan resultera i neutropeni eller levertoxicitet. Dessa effekter har dock inte rapporterats genomgående. Kronisk användning/multipla doser av paracetamol hos patienter som står på behandling med zidovudin bör undvikas. Om paracetamol ska ges kroniskt tillsammans med zidovudin ska värdena för de vita blodkropparna och leverfunktionen monitoreras, i synnerhet hos patienter med malnutrition.

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Övervakning av kloramfenikol i plasma rekommenderas vid kombination av paracetamol med kloramfenikol injektionsbehandling.

Påverkan på laboratorietester: paracetamol kan påverka urinsyratesterna via volframatop fosforsyra och blodsockertesterna via glukos-oxidas-peroxidas.

Koffein

Fenylpropanolamin ökar plasmakoncentrationen av koffein 4-faldigt. Additiva CNS-biverkningar kan förekomma. Utveckling av akut psykos har beskrivits i enstaka rapporter då koffein gavs med fenylpropanolamin.

Fluvoxamin, en stark hämmare av CYP 1 A2, minskar betydligt clearance av koffein. Samtidig administrering kan leda till koffeinintoxikation.

Metabolismen av koffein hämmas av ciprofloxacin med upp till fördubblade plasmahalter av koffein som följd.

Koffein är en stimulant av det centrala nervsystemet som har antagonistiska effekter mot sedativa och lugnande medel. Koffein kan förstärka den takykardiska effekten av fenylpropanolamin och andra sympatomimetiska läkemedel.

Koffein kan öka blodtrycket och motverka den hypotensiva effekten av betablockerare som atenolol, metoprolol, oxprenolol och propranolol. Detta läkemedel ska inte användas tillsammans med betablockerare.

Disulfiram minskar clearance av koffein med upp till 50 %. Samtidig användning av disulfiram och Paracetamol/Caffeine Galpharm ska undvikas.

Dipyridamol: dipyramidol injektionsbehandling: dipyramidols vasodilaterande effekt minskar.

Behandling med koffein ska avbrytas minst 5 dagar före bilddiagnostik av hjärtat. Konsumtion av koffein, te och choklad ska undvikas i 24 timmar före testet. Använd med försiktighet.

Enoxacin: koffeinets plasmakoncentrationer ökar på grund av sänkt levermetabolism, vilket kan leda till upprördhet eller hallucinationer. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

Mexiletin: koffeinets plasmakoncentrationer ökar på grund av hämmad levermetabolism i samtidigt bruk med mexiletin. Detta ska beaktas.

Norfloxacin: koffeinets plasmakoncentrationer ökar på grund av hämmad levermetabolism i samtidigt bruk med norfloxacin. Detta ska beaktas.

Stiripentol: koffeinets plasmakoncentrationer kan öka på grund av hämmad levermetabolism och medföra risk för överdos. Använd med försiktighet.

Koffein hämmar kompetitivt metabolismen av klorzapin. Därför ska klorzapin och koffein inte användas samtidigt.

Intag av litiumkarbonat och koffein kan leda till något sänkta litiumnivåer i serum. Därför ska samtidigt intag av koffein undvikas. Vid samtidigt bruk ska det noteras att litiumhalten i serum kan öka om man plötsligt slutar intaget av koffein.

Monoaminoxidashämmare kan öka koffeinets stimulerande effekt.

Metoxalen minskar clearance av koffein och kan öka koffeinets effekter.

Fenytoin fördubblar clearance av koffein, men koffein påverkar inte metabolismen av fenytoin.

Pipemidinsyra minskar clearance av koffein vilket ökar koffeinets effekt.

Teofyllin och koffein har samma metaboliska rutt vilket leder till minskade clearancetider för teofyllin vid samtidigt bruk. Samtidig användning ska undvikas.

Levotyroxin, liksom koffein kan öka blodtrycket. Därför ska dessa aktiva ämnen inte användas samtidigt.

Efedrin och koffein interagerar med varandra och producerar signifikanta kardiovaskulära effekter. Därför ska koffein undvikas om man använder efedrin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Epidemiologiska studier under graviditet hos människa har inte visat några skadliga effekter när paracetamol används i rekommenderad dos.

Det finns en potentiellt ökad risk för lägre födelsevikt och missfall i samband med koffeinintag under graviditet.

Amning

Paracetamol utsöndras i bröstmjolk, men inte i en kliniskt signifikant mängd. Tillgängliga publicerade data kontraindicerar inte amning.

Koffein i bröstmjolk kan ha en stimulerande effekt på spädbarn som ammas. Irritabilitet och dåligt sömnmönster hos spädbarnet har rapporterats.

Fertilitet

Det finns otillräcklig information angående effekterna av paracetamol och koffein på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paracetamol/Caffeine Galpharm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar från historiska data från kliniska provningar är begränsade och från minimal patientexponering. De biverkningar som rapporterats från omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktion vid användning av terapeutisk/rekommenderad dos finns därför uppräknade nedan efter organsystem och frekvens.

Frekvensklassificering av biverkningar är 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 ($< 1/10\ 000$ inklusive enstaka rapporter), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, agranulocytos

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktisk reaktion, allergisk dermatit, hudutslag, angioödem, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys

Psykiska störningar

Vanliga: Sömnlöshet, rastlöshet, ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Nervositet, svindel, huvudvärk

Hjärtat

Ingen känd frekvens: Hjärtklappning, takykardi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Bronkospasm

Magtarmkanalen

Vanliga: Gastrointestinala besvär

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Onormal leverfunktion, ökade transaminaser

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: Irritabilitet

Om patienten utöver den rekommenderade dosen intar koffein ur kosten kan den resulterande högre dosen av koffein öka risken för koffeinrelaterade biverkningar såsom nervositet, svindel, sömnlöshet, rastlöshet, ångest, irritabilitet, huvudvärk, gastrointestinala besvär och hjärtklappning.

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 det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Paracetamol

Leverskador kan inträffa om en vuxen patient har intagit 10 g eller mer paracetamol. Intag av 5 g eller mer paracetamol kan leda till leverskada om patienter har riskfaktorer (se nedan).

Riskfaktorer

Om patienten

a) får långtidsbehandling med karbamazepin, fenobarbiton, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört eller andra leverenzyminducerande läkemedel
eller

b) regelbundet dricker etanol i mängder som överstiger de rekommenderade
eller

c) troligen har glutationsbrist exempelvis ätstörningar, cystisk fibros, HIV-infektion, svält, kakexi.

Symtom

Symtom på överdosering av paracetamol de första 24 timmarna är blekhet, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärter. Leverskada kan visa sig 12 till 48 timmar efter intag. Onormal glukosmetabolism och metabolisk acidos kan förekomma. Vid allvarlig förgiftning kan leversvikt övergå till encefalopati, blödningar, hypoglykemi, ödem i hjärnan och dödsfall. Akut njursvikt med

akut tubulär nekros, att starkt misstänkas vid smärta i sidan, hematuri och proteinuri, kan utvecklas även vid frånvaro av allvarlig leverskada. Hjärtrytmrubbningar och pankreatit har rapporterats.

Behandling

Omedelbar behandling är väsentlig i hanteringen av överdosering av paracetamol. Även vid frånvaro av signifikanta tidiga symtom ska patienten omedelbart remitteras till sjukhus för läkarvård. Symtomen kan vara begränsade till illamående eller kräkningar och avspeglar inte med nödvändighet överdoseringens svårhetsgrad eller risken för organskador. Hanteringen ska vara i enlighet med fastställda behandlingsriktlinjer, se överdoseringskapitlet på FASS.se.

Behandling med aktiverat kol bör övervägas om överdosintaget har skett inom en timme. Plasmakoncentrationen av paracetamol ska mätas vid 4 timmar eller senast efter intaget (tidigare koncentrationer är opålitliga). Behandling med N-acetylcystein kan användas i upp till 24 timmar efter intaget av paracetamol, men störst skyddande verkan uppnås upp till åtta timmar efter intaget. Effekten av motgiften minskar drastiskt efter denna tidpunkt. Om så behövs ska patienten ges intravenöst N-acetylcystein, i linje med fastställt doseringsschema. Om kräkning inte utgör något problem, kan oralt methionin vara ett lämpligt alternativ på avlägsna orter utom räckhåll för sjukhus. Hantering av patienter som presenterar med svår hepatisk dysfunktion efter 24 timmar efter intag bör diskuteras med Giftinformationscentralen eller en leveravdelning.

Koffein

Symtom

De vanliga symtomen är ångest, nervositet, rastlöshet, sömnlöshet, agitation, muskelryckningar, förvirring, kramper. Större koffeindoser kan även vara förknippade med hyperglykemi. Till hjärtsymtom hör takykardi och rytmrubbningar.

Man bör notera att förekomsten av kliniskt signifikanta symtom på koffeinöverdos på grund av detta läkemedel kräver läkemedelsdoser som orsakar allvarlig paracetamoltoxicitet.

Behandling

Symtom på koffeinöverdos kan kontrolleras genom att minska eller sluta koffeinintaget.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, Övriga analgetika och antipyretika, Anilider inkl. kombinationer, Paracetamol, kombinationer, ATC-kod: N02BE51

Paracetamol

Analgetisk effekt:

Mekanismen bakom den analgetiska effekten är inte helt känd. Paracetamol kan verka huvudsakligen genom att hämma prostaglandinsyntesen i det centrala nervsystemet (CNS) och, i en mindre utsträckning, via en perifer verkan genom att blockera uppkomsten av smärtimpulser. Den perifera verkan kan också bero på hämning av prostaglandinsyntesen eller effekter av andra substanser som sensibiliserar smärteceptorerna för mekanisk eller kemisk stimulering

Antipyretisk effekt:

Paracetamols antipyretiska effekt uppkommer förmodligen genom att det verkar centralt på hypothalamus värmereglerande centrum vilket ger vasodilatation och ökat blodflöde i huden, svettningar och värmeförlust. Den centrala verkan involverar förmodligen hämning av prostaglandinsyntesen i hypothalamus.

Koffein

Stimulering av centrala nervsystemet:

Koffein stimulerar alla nivåer i det centrala nervsystemet, men dess kortikala effekter är mildare och kortvarigare än hos amfetamin.

Adjuvant analgetisk behandling:

Koffein drar ihop blodkärlen i hjärnan vilket minskar blodcirkulationen i hjärnan och sänker syretrycket i hjärnan. Man antar att koffeinet hjälper mot huvudvärk genom snabbare smärtlindring och/eller starkare smärtlindring med mindre doser av analgetika.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol

Absorption och eliminering:

Paracetamol absorberas snabbt i magtarmkanalen, och den maximala plasmakoncentrationen uppnås 30 minuter till 2 timmar efter intag. Paracetamol metaboliseras i levern och utsöndras i urin främst som glukuronid- och sulfatkonjugat. Mindre än 5 % utsöndras som oförändrat paracetamol.

Elimineringshalveringstiden är cirka 1–4 timmar. Bindningen till plasmaproteiner är mycket låg med vanliga terapeutiska koncentrationer, men ökar vid större koncentrationer.

En hydroxylerad bimetabolit, som vanligen produceras i väldigt små mängder via mixed function -oksidaser i levern och som normalt detoxifieras genom glutation, kan lagras i kroppen efter överdosering av paracetamol och orsaka leverskada.

Fysiopatologiska variationer: Njursvikt: Njurinsufficiens: Vid svår njurinsufficiens (kreatinin clearance under 10 ml/min) fördröjs elimineringen av paracetamol och dess metaboliter.

Koffein

Absorption och eliminering:

Peroralt koffein absorberas snabbt och distribueras omfattande runt hela kroppen. Koffein metaboliseras nästan fullständigt via oxidation, demetylering och acetylering och utsöndras i urin som 1-metylurinsyra, 1-metylxantin, 7-metylxantin, 1,7-dimetylxantin (paraxantin), 5-acetylamino-6-formylamino-3-metyluracil (AFMU) och som andra metaboliter och endast cirka 1 % oförändrat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver de som redan omfattas av andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Povidon
Stearinsyra
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara blisteret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

(PVC/aluminium) blister i pappkartong.
Förpackningar med 10, 12, 20, 24 eller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galpharm Healthcare Limited
Wrafton
Braunton
Devon
EX33 2DL
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46975

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-05-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-08-26