

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paralen 250 mg/250 mg/50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder: acetylsalisylsyre 250 mg, paracetamol 250 mg og koffein 50 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: 21,83 mg laktosemonohydrat i hver tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til nesten hvite bikonvekse avlange tabletter (16 x 8 mm), uten delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Til voksne og barn fra 12 år:

- akutt behandling av mild til moderat hodepine ved migrene med eller uten aura
- behandling av spenningshodepine

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn fra 12 år

Vanlig dose er 1-2 tabletter Paralen (tilsvarende 250- 500 mg acetylsalisylsyre, 250- 500 mg paracetamol og 50- 100 mg koffein) inntil 3 ganger daglig dersom nødvendig. Det bør gå minst 4 timer mellom to doser.

Den totale døgndosen skal ikke overstige 6 tabletter (tilsvarer 1500 mg acetylsalisylsyre, 1500 mg paracetamol og 300 mg koffein).

Pediatrisk populasjon

Preparatet er ikke ment for bruk til barn under 12 år.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Det anbefales å øke doseringsintervallet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-50 ml/min) bør det gå minst 6 timer mellom to doser. Paralen er kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales at disse pasientene ikke behandles med høyeste anbefalte dose og at det går minst 6 timer mellom hver dose. Paralen er kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig, med mindre pasienten har nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør oppløses i liten mengde væske eller svelges hele (ikke tygges) med rikelig væske.

Paralen bør ikke brukes i mer enn 3-4 dager og ikke ved høyere doser uten at pasienten har fått det anbefalt av lege eller tannlege.

4.3 Kontraindikasjoner

Paralen skal ikke brukes

- ved overfølsomhet overfor acetylsalisylsyre, paracetamol, koffein eller overfor noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1
- ved overfølsomhet overfor salisylater eller andre NSAIDs som har gitt utslag i astma, urtikaria, nesepolypper, angioødem eller andre allergiske reaksjoner
- hos pasienter med aktive gastrointestinale sår
- hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$)
- hos pasienter med alvorlig, ikke kontrollert hjertesvikt
- hos pasienter med blødningstendens (f.eks. hemofili)
- ved samtidig inntak av metotreksat $\geq 15 \text{ mg/uke}$
- i svangerskapets tredje trimester
- hos barn og ungdom under 12 år
- hos barn og ungdom under 17 år med virale febersykdommer (f.eks. vannkopper eller influensalignende sykdom) pga. risikoen for Reyes sykdom (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Legemidlet skal kun brukes med særlig forsiktighet og under overvåking av lege

- hos pasienter med bronkialastma, allergisk rhinitt, nesepolypper og andre allergiske lidelser
- hos pasienter med plager i mage og tarm (også kroniske og tilbakevendende plager), og hos pasienter med tidligere gastrointestinale sår, gastrointestinale blødninger eller perforasjon
- hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon eller tidligere nyresykdom
- hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (f.eks. grunnet kronisk alkoholmisbruk eller hepatitt) og ved samtidig bruk av legemidler som påvirker leveren
- hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon
- hos pasienter med Gilbert syndrom (M. Gilbert-Meulengracht)
- hos pasienter med lave reservenivåer av glutatjon
- i forkant av kirurgiske inngrep (inkl. mindre kirurgiske inngrep, som f.eks. tanntrekking)
- hos pasienter med hypertyreoidisme
- hos giktpasienter
- hos pasienter med mastocytose, da bruk av acetylsalisylsyre kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert sirkulatorisk sjokk med rødme, hypotensjon, takykardi og oppkast)
- hos pasienter som samtidig behandles med antikoagulantia, blodplatehemmere, systemisk aktiv heparin, trombolytika, kortikosteroider og SSRIer (se pkt. 4.5 og 4.8)
- hos pasienter som samtidig tar nikorandil og NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre og lysin acetylsalisylat, da det er en økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforasjoner og blødninger (se pkt. 4.5)

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med:

- angstlidelser (risiko for forverring)
- arytmi (risiko for forverring av takykardi eller ekstraslag)

Pasienten skal instrueres i å kontakte lege hvis hodepinen vedvarer i 3-4 dager, eller forverres, hvis nye symptomer oppstår, eller ved rødhet eller hevelse. Dette kan være tegn på en alvorlig tilstand.

Paralen skal ikke brukes ved samtidig behandling med andre legemidler som inneholder paracetamol eller acetylsalisylsyre.

Samtidig behandling med levotyrosin og salisylater bør kontrolleres ved å overvåke totalnivået av tyreoidhormoner (se pkt. 4.5).

Forsiktighet anbefales dersom paracetamol administreres samtidig med flukloxacillin, på grunn av en økt risiko for metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA), spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sepsis, underernæring og andre kilder til glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), samt de som bruker maksimalt antall daglige doser med paracetamol. Nøye overvåking, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

Alvorlige kutane bivirkninger:

Livstruende kutane reaksjoner som Stevens-Johnson syndrom (SJS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert ved bruk av paracetamol. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer for dette og overvåkes tett for hudreaksjoner. Pasienter skal umiddelbart avslutte behandling og oppsøke lege dersom det oppstår symptomer eller tegn på SJS, AGEP og TEN (for eksempel progressivt hudutslett, ofte med blemmer eller slimhinneskader).

Samtidig overdrevent inntak av koffein (f.eks. kaffe, te og enkelte leskedrikker) bør unngås.

Hos pasienter med mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase må dette legemiddelet gis under tett medisinsk overvåking, på grunn av risiko for hemolyse (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon, alkohol

På bakgrunn av erfaring med bruk av paracetamol etter markedsføring, ble det kjent at levertoksisitet kan forekomme allerede ved terapeutiske doser og ved inntak av 4 g daglig (maksimaldose) eller etter en kort behandlingsperiode samt hos pasienter uten tidligere leverskader. Leverskader kan inntreffe ved lavere doser ved interaksjon mellom paracetamol og alkohol, leverenzyminduktorer eller andre levertoksiske midler. Langvarig alkoholinntak gir en signifikant økning i risiko for paracetamolindusert levertoksisitet. Alkoholholdig drikke skal ikke inntas under behandlingen. Særlig forsiktighet og regelmessig oppfølging av leverfunksjonen anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og hos pasienter som behandles med høye doser paracetamol over lang tid.

Alkohol kan øke risikoen for gastrointestinal skade dersom det tas samtidig med acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Gastrointestinale blødninger og sår

Grunnet deres virkningsmekanisme kan acetylsalisylsyre og dens metabolitt salisylsyre, forårsake lokale skader i vev samt irritasjon av slimhinner. Gastrointestinale sår og blødninger kan forekomme allerede ved terapeutiske doser. Kronisk bruk kan derfor forårsake anemi (sideroblastanemi). Tidligere gastrointestinale sår kan derfor øke risikoen for alvorlige blødninger som skyldes nedsatt koaguleringssevne forårsaket av acetylsalisylsyre.

Samtidig bruk av acetylsalisylsyre og andre NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, bør unngås.

Under behandling med NSAIDs har alvorlig gastrointestinal blødning, sår eller perforasjoner, også med dødelig utfall, blitt rapportert på hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, med eller uten forvarsel eller en forhistorie med alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Hos eldre er NSAID-behandling oftere assosiert med bivirkninger, særlig blødninger og perforasjoner i gastrointestinaltrakten, som kan være livstruende. Pasienter med en forhistorie med gastrointestinal

toksisitet, særlig de som er eldre, bør oppfordres til å rapportere ethvert uvanlig gastrointestinalt symptom (særlig gastrointestinale blødninger) til legen, særlig i begynnelsen av behandlingen.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får samtidig behandling med legemidler som kan øke risikoen for sår eller blødninger som orale kortikosteroider, antikoagulasjonsmidler som warfarin, platehemmende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre i lave doser for å behandle kardiovaskulære lidelser) eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), (se pkt. 4.5).

Dersom gastrointestinale blødninger eller sår utvikles, bør behandling med acetylsalisylsyre avbrytes. Risiko for gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner øker med økende NSAID-dose hos pasienter med en forhistorie med sår, spesielt assosiert med blødnings- og perforasjonskomplikasjoner (se pkt. 4.3) og hos eldre. Disse pasientgruppene bør først behandles med lavest mulige dose. Behandling med NSAIDs i kombinasjon med beskyttende legemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes i disse tilfellene. Dette gjelder også for pasienter som samtidig tar andre legemidler som øker risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.5).

Overfølsomhet og astmalignende reaksjoner på salisylater

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende sensitivitet overfor acetylsalisylsyre og/eller andre ikke-steroider anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs). Paralen kan kun brukes hos pasienter med overfølsomhet eller astmalignende reaksjoner på salisylater eller lignende substanser dersom nødvendige forholdsregler er tatt (tilgjengelig nødhjelp). Pasienter med astma eller hovne neseslimhinner (nesepolypper) reagerer på NSAIDs med astmaanfall og lokale hud- eller slimhinnereaksjoner oftere enn andre pasienter. Lignende reaksjoner opptrer vanligvis hos allergipasienter.

Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk sjokk) er sjeldent observert. Behandling skal avsluttes ved første tegn på overfølsomhetsreaksjoner etter å ha tatt Paralen.

Nedsatt fertilitet hos kvinner

For acetylsalisylsyre ≥ 500 mg/dag: Det finnes noe data som indikerer at legemidler som hemmer cyklooksygenase-/prostaglandinsyntesen kan forårsake nedsatt fertilitet hos kvinner på grunn av påvirkning av eggløsningen. Denne effekten er reversibel ved seponering. Seponering av acetylsalisylsyre bør vurderes hos kvinner som har problemer med å bli gravide eller som er under utredning for infertilitet.

Eliminasjon av urinsyre

Lave doser acetylsalisylsyre reduserer eliminasjonen av urinsyre og dette kan fremkalle et akutt giktanfall hos predisponerte pasienter.

Analgetisk nefropati

Ved samtidig eksponering overfor nyretoksiske substanser, tidligere nyresvikt, genetisk disponering eller syndromer som kan predisponere for nyresvikt, kan langtidsbruk av en slik kombinasjon gi økt risiko for utvikling av analgetisk nefropati hos disse pasientene.

Langtidsbruk av analgetika

Langtidsbruk med høye doser analgetika, dvs. utenom anbefalt dosering, kan føre til hodepine som ikke kan behandles med økte doser av legemidlet.

Brå seponering av analgetika

Brå seponering etter langtidsbruk med høye doser smertestillende legemidler utover anbefalt dosering, kan føre til hodepine samt utmattelse, muskelsmerter, nervøsitet og vegetative symptomer. Seponeringssymptomene forsvinner i løpet av få dager. I denne perioden bør ikke smertestillende legemidler benyttes. Pasientene bør informeres om at gjentatt behandling med analgetika kun skal igangsettes etter samråd med legen.

Paralen hos barn og unge med febersykdommer

Det er en mulig sammenheng mellom acetylsalisylsyre og Reyes syndrom ved bruk hos barn og ungdom. Da Paralen inneholder acetylsalisylsyre bør ikke preparatet brukes hos barn og ungdom under 17 år med febersykdommer (se pkt. 4.3). Hvis sykdommen ledsages av vedvarende brekninger, hodepine eller forstyrret bevissthet kan dette være symptomer på Reyes syndrom, en svært sjelden, men mulig livstruende sykdom som krever umiddelbar medisinsk behandling. Reyes syndrom karakteriseres av ikke-infeksiøs encefalopati og leversvikt, og oppstår vanligvis etter opphør av akutte tegn på febersykdom (vannkopper, influensalignende sykdom).

Langtidsbruk av kombinasjonen paracetamol og acetylsalisylsyre

På bakgrunn av dagens kunnskap er det ikke mulig å utelukke at langtidsbruk av kombinasjonen paracetamol og acetylsalisylsyre som er i dette legemidlet kan føre til økt nyretoksisitet sammenlignet med bruk av disse substansene alene. Paralen skal derfor kun brukes i korte perioder for å behandle akutt smerte dersom preparatet brukes utenom forskrivning av lege.

Nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, dehydrering, kronisk lavt blodtrykk, traumer og pasienter behandlet med antirevmatiske midler

Paralen bør ikke brukes, eller bør kun brukes unntaksvis, hos pasienter med vedvarende nedsatt nyrefunksjon grunnet sykdom, yrkeseksponering eller på bakgrunn av familiær disponering, spesielt dersom familiemedlemmer også lider av gjentatte tilfeller av nyre- og urinveisinfeksjoner og inflammasjoner. Hyppig bruk bør også unngås hos pasienter med diabetes mellitus, dehydrering (for eksempel på grunn av diaré, varme, utstrakt fysisk aktivitet med intens svetting), kronisk lavt blodtrykk, traumer eller hos pasienter behandlet med antirevmatiske legemidler.

Interferens med tester på tyreoidfunksjon

Acetylsalisylsyre kan påvirke tyreoidfunksjonstester og gi falske lave nivåer av thyroksin (T4) eller trijodtyronin (T3).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke behandles med dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Acetylsalisylsyre

Metotreksat

Acetylsalisylsyre hemmer renal utskillelse av metotreksat. En kombinasjon vil derfor gi økte plasmakonsentrasjoner av metotreksat. Dette øker risikoen for bivirkninger knyttet til metotreksat og dette er særlig alvorlig ved høye (onkologiske) doser. Kombinasjon med høye doser metotreksat (≥ 15 mg/uke) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Særlig forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av metotreksatdoser < 15 mg/uke.

Ibuprofen

Resultater fra studier tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på plateaggregeringen når disse gis samtidig. Da disse resultatene er begrenset og det er usikkert hvorvidt de kan ekstrapoleres *ex vivo* til en klinisk situasjon, kan det ikke endelig konkluderes om hvorvidt blodplateaggregering påvirkes av regelmessig bruk av ibuprofen. Det antas at det ikke er klinisk relevante effekter på blodplateaggregeringen ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Andre ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Samtidig bruk av andre NSAIDs øker risikoen for uønskede effekter på gastrointestinale slimhinner som følge av at den beskyttende prostaglandinsyntesen hemmes.

Sulfonylureaderivater og insulin

Flere rapporter indikerer at salisylater kan øke den hypoglykemiske effekten av sulfonylureaderivater og insulin. Mekanismen er ikke kjent, men kan skyldes nedsatt binding av sulfonylureaderivater til serumalbumin. I motsetning til dette er det sett en nedgang i total serumkonsentrasjon av glibenklamid og en økning i oral clearance ved samtidig behandling med acetylsalisylsyre. En dosereduksjon av antidiabetika kan derfor være nødvendig ved bruk av høye salisylatdoser. Det anbefales å øke antall blodsukkermålinger.

Preparater som påvirker urinsyreutskillelsen (som probenecid, sulfin-pyrazon, benzbromaron)

Salisylater har motsatt effekt av probenecid, sulfin-pyrazon, benzbromaron – de hemmer urinsyreutskillelsen. Kombinasjonen er ikke anbefalt.

Valproinsyre

Samtidig bruk av salisylater og valproinsyre kan gi redusert proteinbinding av valproinsyre og hemming av metabolismen av valproinsyre. Dette resulterer i økt serumnivå av total og fri valproinsyre.

Digoksin og litium

Acetylsalisylsyre reduserer den renale utskillelsen av digoksin og litium og fører til økte plasmakonsentrasjoner av disse substansene. Det anbefales å følge plasmakonsentrasjonen av digoksin og litium når behandling med acetylsalisylsyre initieres og seponeres. Dosejustering kan være nødvendig.

Fenytoin

Salisylater reduserer bindingen av fenytoin til plasmaalbumin. Dette kan føre til redusert totalt plasmanivå av fenytoin mens fritt fenytoinnivå øker. Det ser ikke ut til at den frie plasmakonsentrasjonen og dermed den terapeutiske effekten endres signifikant.

Kortikosteroider

Økt risiko for gastrointestinale sår eller blødninger (se pkt. 4.4).

Legemidler forbundet med blødningsrisiko

Det er økt risiko for blødning på grunn av potensiell additiv effekt. Forsiktighet utvises ved samtidig administrering av legemidler forbundet med blødningsrisiko.

Antikoagulasjonsmidler

Paralen kan øke effekten av antikoagulasjonsmidler som warfarin (se pkt. 4.4).

Hemmere av blodplateaggregering, trombolytiske midler og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)

Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Alkohol

Økt toksisitet av acetylsalisylsyre, for eksempel kan alkohol øke risikoen for gastrointestinal skade når det tas sammen med acetylsalisylsyre.

Diuretika og antihypertensiva

NSAIDs kan redusere den blodtrykksenkende effekten av diuretika (f.eks spironolakton, furosemid) og andre antihypertensiva. Blodtrykket skal overvåkes nøye. Som for andre NSAIDs vil samtidig bruk av acetylsalisylsyre og ACE-hemmere øke risikoen for akutt nedsatt nyrefunksjon.

Ciklosporin og takrolimus

Samtidig bruk av NSAIDs og ciklosporin eller takrolimus kan øke den nyretoksiske effekten av ciklosporin og takrolimus. Nyrefunksjonen bør følges nøye når acetylsalisylsyre kombineres med disse legemidlene.

Acetazolamid

På grunn av økt risiko for metabolsk acidose tilrådes forsiktighet ved samtidig behandling med salisylater og acetazolamid.

Levotyrosin

Salisylater, særlig doser høyere enn 2,0 g/dag kan hemme binding av thyreoideahormoner til bærerproteiner, og derfor først gi en forbigående økning av frie thyreoideahormoner, etterfulgt av en generell reduksjon i totalnivået av thyreoideahormoner. Thyreoideahormonnivåer bør overvåkes (se pkt. 4.4)

Varicellavaksine

Det anbefales at pasienter ikke får salisylater i 6 uker etter å ha fått varicellavaksine.

Det er observert tilfeller av Reyes syndrom etter bruk av salisylater under varicellainfeksjoner.

Nikorandil

Pasienter som samtidig tar nicorandil og NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre og lysinacetylsalisylat, har økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforasjoner og blødninger (se pkt. 4.4).

Tenofovir

Samtidig administrering av tenofovirdisoproksilfumarat og NSAIDs kan øke risikoen for nyresvikt.

Metamizol

Metamizol kan redusere effekten av acetylsalisylsyre på plateaggregering, når disse tas samtidig. Denne kombinasjonen skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lave doser acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære hendelser.

Paracetamol

Leverenzyminduktorer

I farmakokinetiske studier er det vist at legemidler som gir enzyminduksjon, som enkelte antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, glutetimid), reduserer plasma-AUC av paracetamol til ca. 60 %. Andre substanser med enzyminduserende egenskaper (for eksempel rifampicin, barbiturater, johannesurt (prikkperikum)) kan også gi nedsatt konsentrasjon av paracetamol. Risiko for leverskade ved behandling med anbefalt maksimal dose paracetamol er trolig høyere hos pasienter som får enzyminduserende legemidler.

Risikoen for paracetamoltoksisitet kan være økt hos pasienter som behandles med andre hepatotoksiske legemidler eller legemidler som induserer mikrosomale leverenzym, som enkelte antiepileptika (som f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, topiramat), rifampicin og alkohol. Den induserte metabolismen fører til økt produksjon av den hepatotoksiske oksidative metabolitten til paracetamol. Levertoksisitet vil oppstå dersom det blir mer av metabolitten enn det som normalt kan bindes til glutation.

Alkohol

Kronisk alkoholinntak fører til leverenzyminduksjon og risikoen for levertoksisitet forårsaket av paracetamol øker signifikant.

Propantelin

Samtidig behandling med midler som forsinke tømning av mageinnholdet, som propantelin, kan forsinke absorpsjon av paracetamol og oppstart av dets effekt.

Motilitetsregulerende midler (metoklopramid, domperidon)

Dersom Paralen tas sammen med motilitetsregulerende midler, som metoklopramid eller domperidon, kan hastigheten av paracetamolabsorpsjonen øke og oppstart av dets effekt fremskyndes.

Kloramfenikol

Samtidig behandling med paracetamol og kloramfenikol kan forsinke eliminasjonen av kloramfenikol betydelig og øke risikoen for bivirkninger. Det anbefales at plasmanivået av kloramfenikol overvåkes dersom paracetamol kombineres med kloramfenikol til injeksjon.

Zidovudin

Samtidig behandling med paracetamol og zidovudin kan øke risikoen for nøytropeni. Paralen bør kun kombineres med zidovudin dersom dette er anbefalt av lege.

Isoniazid

Enkelte rapporter antyder at isoniazid kan øke risikoen for levertoksisitet av paracetamol. Ved samtidig behandling bør kliniske og laboratoriske tegn på levertoksisitet følges nøye.

Lamotrigin

Ved samtidig behandling med paracetamol og lamotrigin er det sett redusert effekt av lamotrigin som følge av økt leverclearance.

Probenecid

Probenecid hemmer bindingen av paracetamol til glukuronsyre og dette fører til en omtrentlig halvering av paracetamolclearance, og til økt toksisitet. Paracetamoldosen bør reduseres hos pasienter som samtidig behandles med probenecid.

Chelaterende resin (kolestyramin)

Chelaterende resin kan redusere absorpsjonen av paracetamol i tarmen og potensielt redusere dens effekt ved samtidig inntak. Hvis mulig skal det generelt gå mer enn 2 timer mellom inntak av resin og paracetamol.

Antikoagulasjonsmidler (warfarin og andre vitamin K-antagonister)

Antikoagulasjonseffekten av warfarin og andre vitamin K-antagonister kan øke ved langvarig bruk av paracetamol og dette vil øke risikoen for blødninger. Sjeldne doser har ingen signifikant betydning. Koagulering og blødningskomplikasjoner bør monitoreres hos pasienter som tar paracetamol og vitamin K-antagonister.

Paracetamol og påvirkning av laboratorieundersøkelser

Resultatet av undersøkelser av urinsyrenivå via fosforwolframsyre samt bestemmelse av blodglukosenivå via glukose oksidase-peroksidase kan påvirkes ved inntak av paracetamol.

Flukloksacillin

Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloksacillin, da samtidig inntak har blitt forbundet med metabolsk acidose med høyt aniongap, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Koffein

Cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) er det viktigste enzymet som er involvert i metabolismen av koffein hos mennesker. Potensiell interaksjon mellom koffein og virkestoffer som er substrater, hemmere eller induktorer av CYP1A2 er derfor mulig.

Antibiotika av typen kinoloner (slik som ciprofloksacin, norfloksacin)

Samtidig administrasjon av gyrasehemmere av typen kinoloner kan forsinke utskillelsen av koffein og dets metabolitt paraksantin:

- Ciprofloksacin hemmer metabolismen av koffein og som følge av dette er det sett opptil en dobbelt økning i plasmakonsentrasjonen.
- Studier med perfloksacin har vist at hovedmetabolitten norfloksacin kan halvere koffeinclearance.

Fenylpropanolamin

Fenylpropanolamin gir en firedoblet økning i plasmakonsentrasjonen av koffein sammenlignet med monoterapi. Tillegg av uønskede effekter på sentralnervesystemet (CNS) kan opptre. Det er sett ett tilfelle av manisk psykose når kaffe (tilsvarende ca. 1 g koffein pr. dag) er tatt i kombinasjon med fenylpropanolamin (150 mg). Videre er det vist at denne kombinasjonen gir en større økning i blodtrykk enn hver av substansene alene.

Fluvoksamin

Fluvoksamin er en potent *in vitro* CYP1A2-hemmer. Studier hos friske frivillige har vist at fluvoksamin reduserer clearance av koffein fra 107 ml/min til 21 ml/min. Dette kan føre til koffeinforgiftning når fluvoksamin og koffein gis samtidig.

Karbamazepin

Karbamazepin induserer metabolismen av koffein hos barn.

Klozapin

Plasmakonsentrasjonen av klozapin påvirkes av koffeininntaket og reduseres med ca. 50 % hvis pasienten gis koffeinfri diett i 5 dager. Konsentrasjonen øker til initiale verdier når pasienten går tilbake til normalt koffeininntak. Dette skyldes trolig at koffein hemmer CYP1A2-mediert metabolisme av klozapin.

Litium

Koffein øker clearance av litium. I en pasientstudie ble det motsatte observert når en nedgang i koffeininntaket resulterte i en ca. 20 % økning i plasmakonsentrasjonen av litium.

Teofyllin

Koffein reduserer eliminasjonen av teofyllin og kan derfor øke den farmakodynamiske og toksiske effekten.

Cimetidin, orale antikonseptiva, disulfiram

Cimetidin, orale antikonseptiva og disulfiram reduserer nedbrytingen av koffein i leveren.

Legemidler med sedativ effekt

Koffein motvirker den sedative effekten av en rekke substanser som barbiturater, antihistaminer etc.

Sympatomimetika, tyroksin

Koffein forsterker den synergistiske effekten av midler som kan gi takykardi, f.eks. sympatomimetika, tyroksin etc.

Barbiturater og røyking

Barbiturater og røyking akselererer nedbrytningen av koffein.

Efedrinlignende stoffer

Koffein øker risikoen for at efedrinlignende stoffer fører til avhengighet.

Koffein, paracetamol, acetylsalisylsyre og misbrukspotensiale

Det finnes ikke data på at koffein øker risikoen for at smertestillende midler som acetylsalisylsyre eller paracetamol gir legemiddelavhengighet. Det er ikke sett misbrukspotensiale ved kombinasjon av koffein med acetylsalisylsyre eller paracetamol, selv om man teoretisk sett kan anta at et slikt potensiale kan finnes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke tilstrekkelige data på bruk av denne kombinasjonen hos gravide kvinner. Med mindre det er helt nødvendig, skal Paralen ikke brukes under første og andre trimester av graviditeten på grunn av innhold av acetylsalisylsyre. Dersom kvinnen planlegger å bli gravid under behandlingen med

acetylsalisylsyre eller dersom acetylsalisylsyre brukes under første og andre trimester av graviditeten, bør dosen og varigheten av behandlingen være så lav og kortvarig som mulig. På grunn av innholdet av acetylsalisylsyre er Paralen kontraindisert under tredje trimester av graviditeten.

Acetylsalisylsyre

Doser på 100- 500 mg/dag:

Det er begrenset klinisk erfaring ved bruk av doser over 100 mg/dag og opp til 500 mg/dag. Derfor vil anbefalingene under for doser ≥ 500 mg/dag også gjelde for dette doseringsintervallet.

Doser på ≥ 500 mg/dag:

Hemmet prostaglandinsyntese kan ha en uønsket effekt på graviditet og/eller utvikling av embryo/foster. Data fra epidemiologiske studier kan tyde på økt risiko for spontanabort og hjertemisdannelser ved bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Absolutt risiko for kardiovaskulære misdannelser økte fra mindre enn 1 % og opp til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Tilgjengelige epidemiologiske data for acetylsalisylsyre indikerer en økt risiko for gastroschise. Reproduksjonstoksisitet ble observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Studier på dyr har vist at behandling med prostaglandinsyntesehemmere fører til økte pre- og postimplantasjonstap samt embryo- og fosterdød. I tillegg er det rapportert om økt insidens av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som har fått prostaglandinsyntesehemmere under organogenesen. Acetylsalisylsyre bør ikke brukes under første og andre trimester av graviditeten, hvis ikke behandling er absolutt nødvendig. Dersom kvinnen planlegger å bli gravid under behandlingen med acetylsalisylsyre eller dersom acetylsalisylsyre brukes under første og andre trimester av graviditeten, bør dosen og varighet av behandlingen være så lav og kortvarig som mulig.

Alle prostaglandinsyntesehemmere gitt under tredje trimester av graviditeten kan utsette fosteret for:

- hjerte-lungetoksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- renal dysfunksjon, som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramniose

moren og fosteret, i slutten av svangerskapet for:

- mulig forlenget blødningstid, anti-aggregeringseffekt som kan opptre selv ved svært lave doser
- hemmet kontraksjon av livmor som kan føre til forsinket eller forlenget fødsel

Acetylsalisylsyre i doser > 100 mg/dag er derfor kontraindisert under tredje trimester av graviditeten.

Paracetamol

En stor mengde data fra gravide kvinner tyder verken på misdannelser eller føto/neonatal toksisitet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol *in utero* viser ikke entydige resultater. Paracetamol kan, ved klinisk behov, brukes under graviditet. Det bør imidlertid brukes ved laveste effektive dose i kortest mulig tid og så sjelden som mulig.

Koffein

Noen få studier har vist at det kan være en økt risiko for spontanabort eller fosterdød ved høyt koffeininntak (> 200 - 300 mg/dag), spesielt i kombinasjon med røyking eller alkohol, eller ved svært høyt koffeininntak (> 800 mg/dag).

Amming

Kun svært små mengder acetylsalisylsyre, paracetamol og koffein skilles ut i morsmelk. Dersom moren inntar store mengder koffein er det mulig at barnets oppførsel blir påvirket og oppkavethet eller dårlig søvn kan forekomme.

Regelmessig bruk av høye doser acetylsalisylsyre kan påvirke blodkoagulasjonen hos det nyfødte barnet. Acetylsalisylsyre anbefales ikke under amming på grunn av mulig risiko for Reyes syndrom, samt blødninger hos det nyfødte barnet grunnet hypoprotrombinemi.

Paracetamol er, dersom ansett nødvendig for mor, et godt valg under amming. Det er ikke rapportert bivirkninger hos barn som ammes, med unntak av ett tilfelle av makulopapulært utslett, selv etter langtidsbruk av paracetamol hos mødre som ammer.

Amming behøver ikke å opphøre ved behandling med Paralen over en kort periode ved anbefalte doser. Monoterapi med paracetamol er imidlertid å foretrekke. Paralen bør ikke brukes i lengre perioder eller i høye doser under amming.

Fertilitet

Data kan tyde på at legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandinsyntesen kan føre til nedsatt fertilitet hos kvinner ved å påvirke eggøsningen. Denne effekten er reversibel ved seponering av behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter bør imidlertid informeres om at bivirkninger kan forekomme under behandling med Paralen, slik som døsighet og synsforstyrrelser, og at symptomer som svimmelhet og balanseforstyrrelser er rapportert i kliniske studier. Forsiktighet bør dermed utvises ved kjøring og bruk av maskiner. Dersom pasienter observerer slike symptomer, bør de unngå de overnevnte aktivitetene.

4.8 Bivirkninger

Tabellen under gir en oversikt over bivirkninger av acetylsalisylsyre, paracetamol og koffein. Bivirkningene er delt i grupper i henhold til MedDRA-terminologi og -frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data):

I placebokontrollerte studier utført med 1143 pasienter som fikk en fast kombinasjon av acetylsalisylsyre, paracetamol og koffein har følgende bivirkninger blitt rapportert:

MedDRA organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
	Sjeldne	Skjelvinger
Sykdommer i øre og labyrint	Sjeldne	Vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
	Sjeldne	Takykardi
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominalsmarter, dyspepsi, kvalme
	Mindre vanlige	Brekninger
	Sjeldne	Diaré, øsofagitt
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Hyperhidrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Utmattelse

Andre bivirkninger, eller bivirkninger som opptrer ved høyere frekvens enn over, for hvert av virkestoffene i Paralen er angitt under.

Acetylsalisylsyre

Listen under innbefatter alle hittil kjente bivirkninger som er sett i sammenheng med terapeutisk bruk av acetylsalisylsyre, inkludert de bivirkninger som er observert hos pasienter under langtidsbehandling for revmatisme. Gastrointestinale plager er mer sannsynlig ved høyere doser.

MedDRA organklasse-system	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni, hemolytisk anemi hos pasienter med mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase (se pkt. 4.4), pancytopeni, bicytopeni, aplastisk anemi, beinmargssvikt, agranulocytose, nøytropeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet (hudreaksjoner)
	Sjeldne	Overfølsomhet (dyspné, hypotensjon, anafylaktisk sjokk, angioødem, alvorlige hudreaksjoner inkludert erythema multiforme)
Endokrine sykdommer	Svært sjeldne	Hypoglykemi
Øyesykdommer	Ikke kjent	Svekket syn
Sykdommer i øre og labyrint	Ikke kjent	Dysakusi, tinnitus
Karsykdommer	Ikke kjent	Blødninger ^{1,2} , vaskulitt
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Ikke-kardiogent lungeødem (ved kronisk bruk og i sammenheng med en overfølsomhetsreaksjon som skyldes acetylsalisylsyre)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominalsmarter, gastrointestinale plager som magesmerte, okkult blod, halsbrann, kvalme og brekninger
	Mindre vanlige	Diaré
	Sjeldne	Gastrointestinale sår* og blødninger som kan føre til jernmangelanemi i svært sjeldne tilfeller
	Svært sjeldne	Gastrointestinal perforasjon*
	Ikke kjent*	Erosiv duodenitt*, erosiv gastritt*, kolitt*, akutt pankreatitt (i sammenheng med en overfølsomhetsreaksjon forårsaket av acetylsalisylsyre)
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Forhøyede transaminaser, unormal leverfunksjon
	Ikke kjent	Lever-skade (hovedsakelig hepatocellulære), kronisk hepatitt
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Svekket nyrefunksjon
	Ikke kjent	Nyresvikt
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	«Fixed drug eruption»

* Disse reaksjonene kan, men behøver ikke, være assosiert med blødning og kan forekomme ved alle doser acetylsalisylsyre samt hos pasienter med eller uten symptomer på dette eller tidligere alvorlige GI hendelser i anamnesen. Ved abdominalsmerter, tjærelignende avføringer eller hematemese, bes pasienten om å stoppe bruken av acetylsalisylsyre og informere legen umiddelbart.

¹ Kan, i isolerte tilfeller, være fatal.

² Følgende blødningstyper kan oppstå: Intrakraniell blødning, gastrointestinal blødning, neseblødning, blødning i tannkjøtt eller hud med mulig forlenget blødningstid som kan vedvare i 4-8 dager, etter bruk av acetylsalisylsyre.

Paracetamol

MedDRA organklasse-System	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Endring i totalt blodbilde (unormal fullblod telling), inkludert trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, agranulocytose

Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Overfølsomhetssymptomer inkl. erytem, urtikaria, kvalme, angioødem, hyperhidrose, dyspné, hypotensjon og anafylaktisk sjokk, bronkospasme (hos pasienter som reagerer allergisk på NSAIDs)
Sykdommer i lever- og galleveier	Sjeldne	Forhøyede transaminaser
	Ikke kjent	Cytolytisk hepatitt (kan føre til akutt leversvikt)
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Erytem
	Svært sjeldne	Alvorlige hudreaksjoner slik som toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndrom (SJS), akutt generalisert eksantematøs pustulose, «fixed drug eruption» (se pkt. 4.4)

Isolerte tilfeller av forverring av infeksjonsrelaterte inflammasjoner ved systemisk bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) har vært rapportert. Dette kan skyldes den antiinflammatoriske effekten av ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Dersom det oppstår tegn på ny infeksjon eller infeksjonen forverres ved bruk av Paralen, anbefales det at pasienten kontakter lege umiddelbart. Det anbefales at bruk av antimikrobiell- eller antibiotikabehandling vurderes.

Det finnes ikke data på at den faste kombinasjonen fører til forverring (type, grad og omfang) av bivirkninger sammenlignet med hvert av de ulike virkestoffene alene. Dette forutsetter bruk i henhold til anbefalinger.

Koffein

MedDRA organklasser	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Insomni
Gastrointestinale sykdommer	Magebesvær

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Eldre, barn, pasienter med nedsatt leverfunksjon, kronisk alkoholmisbruk eller kronisk feilernæring samt pasienter som samtidig behandles med enzyminduserende legemidler har økt risiko for intoksikasjon med mulige fatale følger.

Symptomer og behandling av overdosering med acetylsalisylsyre og paracetamol består av individuelle symptomer og terapeutiske valg som beskrevet ved en forgiftning med hvert av virkestoffene.

Acetylsalisylsyre

Akutt intoksikasjon med mulig fatal utgang kan forekomme hos voksne etter inntak av én enkelt dose på ≥ 10 g og hos barn etter inntak av én enkelt dose på ≥ 3 g. Dødsfall skyldes vanligvis respirasjonssvikt.

Symptomer på akutt forgiftning av acetylsalisylsyre

Plasmanivåer på ≥ 300 - 350 mikrogram/ml acetylsalisylsyre kan gi toksiske symptomer, og nivåer på ca. 400 - 500 mikrogram/ml kan føre til komatøs-letal tilstand. I tillegg til forstyrrelser i syre-basebalansen er det sett forstyrret elektrolyttbalanse (f.eks. hypokalemi), hypoglykemi, hudutslett,

gastrointestinale blødninger, hyperventilering, tinnitus, kvalme, brekninger, svekket syn og hørsel, hodepine, forvirringstilstander og svimmelhet. Alvorlige tilfeller av overdosering kan gi utslag i form av delirium, skjelving, kramper, kortpustethet, svetteanfall, dehydrering, hypertermi og koma.

I motsetning til symptomer sett ved en akutt overdosering, vil en kronisk overdosering med acetylsalisylsyre hovedsakelig gi seg utslag i forstyrrelser på sentralnervesystemet («salisyllisme», se pkt. 4.8).

Ikke-kardiogent lungeødem kan forekomme ved akutt og kronisk overdosering av acetylsalisylsyre (se pkt. 4.8).

Bruk av høyere doser hos disponerte pasienter kan føre til tilfeller av forstyrret syre-basebalanse samt retensjon av natrium og vann.

Paracetamol

Bruk av svært høye doser paracetamol kan føre til utvikling av intoksikasjon med 24-48 timers forsinkelse. Hos mennesker vil oral administrering av doser som overstiger 6 g paracetamol, tilsvarende plasmanivåer på 200-300 mikrogram/ml etter 4 timer, 100-150 mikrogram/ml etter 8 timer, 50-80 mikrogram/ml etter 12 timer og 30-45 mikrogram/ml etter 15 timer, kunne føre til hepatisk cellesvikt med fatal utgang som ses ved hepatisk koma. Levertoksisitet som skyldes paracetamol er direkte knyttet til plasmanivå. Risikoen for overdosering er større hos pasienter med leversykdom. Samtidig bruk av enzyminduserende legemidler og alkohol kan føre til nedsatt leverfunksjon selv ved ikke-toksiske paracetamoldoser. Uten sammenheng med det som er nevnt over, er også nedsatt nyrefunksjon som skyldes tubulær nekrose beskrevet.

Mulige symptomer på paracetamolforgiftning kan omfatte

- Kvalme, brekninger, anoreksi, blek hudfarge, abdominalsmerter, svette, somnolens og utilpasshet opptrer vanligvis i løpet av de første 24 timene etter overdose med paracetamol.
- Overdose med paracetamol kan forårsake levercytolyse som kan føre til hepatocellulær svikt, gastrointestinal blødning, metabolsk acidose, encefalopati, disseminert intravaskulær koagulasjon, koma og død. Økte nivåer av levertransaminaser, laktatdehydrogenase og bilirubin med en reduksjon i protrombinnivået kan oppstå 12-48 timer etter en akutt overdose.
- Dag 2: Bedring i subjektiv helsetilstand, men med milde abdominalsmerter, forstørret lever, økte plasmanivåer av bilirubin, forlenget tromboplastintid og redusert diurese.
- Dag 3: Høye nivåer av transaminaser, ikterus, koagulasjonsforstyrrelser, hypoglykemi.

Det kan også føre til pankreatitt, uregelmessigheter i hjertemuskelen, akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose og pancytopeni.

Paracetamol bør ikke brukes over lengre perioder eller ved høye doser. Tilfeller av reversibel kronisk aggressiv hepatitt er beskrevet allerede etter daglige doser på 3,9 g og 2,9 g over ett år. Daglige orale doser som har resultert i nedsatt leverfunksjon er ca. 5,8 g hos ikke-alkoholikere. Symptomer på forgiftninger inntreffer allerede etter 3 uker.

Koffein

Symptomer på koffeinforgiftning

Tidlige symptomer på koffeinforgiftning er som regel skjelving og rastløshet etterfulgt av symptomer som kvalme, brekninger, takykardi, svimmelhet, somnolens og forvirringstilstand. Ved alvorlig forgiftning kan delirium, anfall, hypokalemi, hyperglykemi, sentralnervøse symptomer, kardiovaskulære reaksjoner inkludert hjertesvikt, supraventrikulære og ventrikulære arytmier i tillegg inntre dersom store mengder er inntatt over kort tid.

Overdose av Paralen kan forårsake hodepine.

Behandling

Behandlingsmuligheter ved forgiftningssymptomer skiller seg ikke fra de tiltak som vanligvis gjøres for å redusere absorpsjonen av virkestoffene (ventrikkeltømming og behandling med aktivt kull), oppfølging av vann- og elektrolyttbalansen, temperaturregulering og pusteforstyrrelser. Tvunget

diurese øker ikke eliminasjon av salisylater og kan føre til lungeødem og skal derfor ikke benyttes. Det er mulig å gi infusjoner med natriumhydrogenkarbonat og kaliumklorid.

Selv ved mangel på signifikante tidlige symptomer bør pasienter raskt henvises til sykehus for medisinsk tilsyn umiddelbart.

Hvis det er mistanke om Paralenforgiftning, basert på paracetamolinholdet, kan det hjelpe å gi en intravenøs SH-gruppedonor, f.eks. N-acetylcystein, allerede innen de første 10 timene, etter at ventrikkeltømming er utført. N-acetylcystein kan imidlertid også gi en viss beskyttelse etter 10 og opptil 48 timer. I dette tilfellet tas det i lengre perioder. Ventrikkeltømming bør gjøres innen de første 4 timer etter at plasmanivået av paracetamol er fastslått. Det anbefales å følge plasmanivået av paracetamol samt utføre jevnlig tester på leverfunksjon. Måling av plasmakonsentrasjonen til paracetamol bør gjøres 4 timer eller senere etter inntak (tidligere målinger er upålitelige).

Dialyse kan redusere plasmanivået av acetylsalisylsyre og paracetamol. Andre terapeutiske tiltak for å behandle en paracetamolforgiftning bør gjøres ut fra omfang, fase, kliniske symptomer og forholdsregler som vanligvis gjøres ved intensivavdelinger.

Symptomer på sentralnervesystemet samt anfall forårsaket av koffeinforgiftning kan behandles med benzodiazepiner og supraventrikulær takykardi kan behandles med betablokkere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, paracetamol, kombinasjoner ekskl. psykoleptika.
ATC-kode: N02B E51

Paracetamol

Paracetamol er en substans med analgetisk og antipyretisk effekt, men med noe svak anti-inflammatorisk virkning. Virkemekanismen er ikke fullstendig klarlagt. Det er vist at paracetamol har en mye mer hemmende effekt på cerebral enn på perifer syntese av prostaglandiner. Paracetamol hemmer også effekten av endogene pyrogener på det termoregulerende senteret i hypotalamus og dette kan mest sannsynlig forklare den antipyretiske effekten.

Acetylsalisylsyre

Acetylsalisylsyre, som er et salisylat, tilhører gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske midler. Acetylsalisylsyre er en ester av salisylsyre og er en substans med analgetisk, antipyretisk og anti-inflammatorisk effekt. Acetylsalisylsyre virker ved å hemme cyklooksygenase som fører til hemming av biosyntesen av prostanoidene prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ og tromboksan A₂. Acetylsalisylsyre har en uttalt, irreversibel hemmende effekt på blodplatenes evne til å aggregere.

Koffein

Koffein er et xantinderivat som hovedsakelig virker som en adenosinreseptoragonist ved bruk i terapeutiske doser. Denne virkningen fører til en redusert hemmende effekt av adenosin på sentralnervesystemet (CNS). Koffein forsinker symptomer på tretthet for en kort periode og fremmer mental motivasjon og yteevne.

Acetylsalisylsyre og paracetamol har flere komplementære virkningsmekanismer og begge har tilnærmet identisk virkningstid. Ulike dyrestudier har vist additiv analgetisk så vel som antipyretisk effekt. En farmakologisk studie utført hos mennesker har vist en additiv analgetisk effekt under eksperimentelle betingelser. Det er rapportert at den relative intensiteten av smertestillende effekt ved bruk av kombinasjonen acetylsalisylsyre, paracetamol og koffein sammenlignet med samme dose acetylsalisylsyre og paracetamol er mellom 1,3 og 1,7 (dvs. 1,0 dersom hver substans benyttes alene). Dette fører til en korresponderende reduksjon i dose smertestillende som behøves. I ulike studier er det rapportert at tid før smertestillende effekt inntreffer reduseres med 19-45 % (gjennomsnittsverdier fra

disse studiene) når paracetamol gis sammen med koffein. Tid til maksimal smertestillende effekt av acetylsalisylsyre inntre, reduseres til 50 % grunnet effekten av koffein.

Resultater fra forsøk tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når disse legemidlene benyttes samtidig. I én studie, hvor det ble gitt en enkelt dose ibuprofen 400 mg innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter dosering av acetylsalisylsyre (81 mg) med umiddelbar frisetting, ble det vist en redusert effekt av acetylsalisylsyre på dannelsen av tromboksan eller plateaggregering. Resultatene begrensnings, samt usikkerheten rundt ekstrapolering av *ex vivo*-resultater til klinisk bruk, gjør at det likevel ikke kan trekkes en sikker konklusjon vedrørende regelmessig bruk av ibuprofen. Sporadisk bruk av ibuprofen har trolig ingen klinisk relevant effekt.

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, enkeltdosestudie, ble effekten til kombinasjonen acetylsalisylsyre, paracetamol og koffein undersøkt sammenlignet med acetylsalisylsyre (500 mg), paracetamol (500 mg), acetylsalisylsyre pluss paracetamol (500 mg og 400 mg), koffein (50 mg) og placebo i akutt spenningshodepine og migrene. Doseringen var to tabletter hver. Trippelkombinasjonen var bedre enn komparatorsubstansene og placebo i primærutfallet "tid til smertereduksjon på 50 % er oppnådd". Smertereduksjon på 50 % ble oppnådd etter 1 time 5 minutter etter inntak av trippelkombinasjonen og omtrent 15 minutter senere etter inntak av henholdsvis enkeltsubstansene acetylsalisylsyre ($p < 0,0398$) og paracetamol ($p < 0,0016$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Paracetamol

Paracetamol absorberes raskt og nesten fullstendig i tynntarmen etter oralt inntak. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås ca. 0,5 til 2 timer etter administrasjon. Paracetamol distribueres raskt og jevnt i alle vev, og passerer blod-hjerne-barrieren. Absolutt biotilgjengelighet er mellom 65 % og 89 %, og indikerer en første passasje-effekt på ca. 20-40 %. Absorpsjonen er raskere på tom mage, men biotilgjengeligheten blir kun påvirket litt.

Plasmaproteinbindingen er lav og selv om den kan øke ved overdosering, vil den svært sjeldent overskride 50 %. Paracetamol metaboliseres hovedsakelig direkte til glukuronider og sulfatkonjugater (henholdsvis 60 % og 35 %) i lever. Den mindre fraksjonen som oppstår av de toksiske metabolittene p-aminofenol og N-acetyl-p-benzokinonimin (via N-hydroksylering) bindes av glutathion og cystein. Metabolittene utskilles via nyrene. Plasma halveringstid er 1,5-2,5 timer, fullstendig utskillelse skjer innen 24 timer. Maksimal effekt og gjennomsnittlig virkningstid (4-6 timer) samsvarer omtrentlig med plasmanivået. Mindre enn 5 % av dosen skilles ut uforandret. Total clearance er ca. 350 ml/min.

Acetylsalisylsyre

Etter oral administrasjon absorberes acetylsalisylsyre i magen og tarmene. Før, under og etter absorpsjonen omdannes acetylsalisylsyre til salisylsyre, den viktigste aktive metabolitten. I denne formen er imidlertid den aktive substansen primært tilgjengelig i plasma de første 20 minuttene etter oral administrasjon. Både acetylsalisylsyre og salisylsyre er for det meste bundet til plasmaproteiner og distribueres raskt i alle kroppsregioner. Plasmakonsentrasjonen til acetylsalisylsyre faller raskt, mens plasmakonsentrasjonen til salisylsyre øker. Halveringstiden til acetylsalisylsyre i plasma er ca. 15 minutter, mens for salisylsyre er det 2-3 timer ved lave doser.

Plasmaproteinbindingen hos mennesker er konsentrasjonsavhengig. Det er funnet verdier mellom 66-98 % for bindingsgraden av salisylsyre. Etter administrering er acetylsalisylsyre gjenfunnet i cerebrospinal- og synovialvæske. Salisylsyre skilles ut i morsmelk og passerer placentabarrieren. Absolutt biotilgjengelighet av analgetisk/antipyretisk dose etter oral administrering er 60-70 %.

Salisylsyre som dannes fra rask kløyving av acetylsalisylsyre utskilles hovedsakelig via hepatisk metabolisme. Metabolittene inkluderer salisylurinsyre, salisylfenolglukuronid, salisylacetylglukuronid, gentisinsyre og dets glysinkonjugat. Dannelsen av hovedmetabolittene salisylurinsyre og salisylfenolglukuronid mettes raskt og følger Michaelis-Menten-kinetikk. De andre metabolske rutene

er første-ordens prosesser. Økning i plasmakonsentrasjonen til salisylsyre ved steady state er dermed overproporsjonal med dosen.

Acetylgruppen i acetylsalisylsyre er allerede delvis atskilt via hydrolyse når acetylsalisylsyre passerer gjennom den gastrointestinale slimhinnen. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 0,3-2 timer (totalsalisylat). Eliminasjonskinetikken til acetylsalisylsyre er sterkt doseavhengig da metabolismen av acetylsalisylsyre har begrenset kapasitet (varierende eliminasjonshalveringstider fra 2 til 30 timer).

Administrasjon av 325 mg acetylsalisylsyre er etterfulgt av første-ordens eliminasjon, og halveringstiden til salisylsyre i plasma er 2-3 timer. Ved høye doser av acetylsalisylsyre øker halveringstiden til 15-30 timer.

Etter en administrasjon av 250 mg acetylsalisylsyre var halveringstiden i plasma 2,8 timer; ved en dose på 1 g økte halveringstiden til 5 timer, ved en dose på 2 g økte halveringstiden til 9 timer. Salisylsyre skilles også ut uforandret via urinen, hvorav mengden som skilles ut via denne ruten øker med økende dose og er avhengig av urinens pH. Dersom urinen er alkalisk, skilles 30 % av dosen ut sammenlignet med 2 % av dosen ved sur urin.

Koffein

Absorpsjonshalveringstiden for koffein er 2-13 minutter etter oralt inntak og absorberes nesten fullstendig. En dose på 5 mg gir en C_{max} på 9-10 mikrogram/ml innen 30-40 minutter.

Biotilgjengeligheten av oralt administrert koffein er nesten fullstendig. Bindingsevnen til plasmaproteiner varierer fra 30-40 % og distribusjonsvolumet er 0,52-1,06 l/kg. Koffein fordeler seg i alle rom og passerer raskt både blod-hjernebarrieren og placentabarrieren og utskilles også i morsmelk.

Plasmahalveringstiden av koffein varierer fra 4,1-5,7 timer, men er utsatt for store inter- og intraindividuelle variasjoner. Verdier på 9-10 timer er også blitt målt. Koffein og dets metabolitter utskilles hovedsakelig via nyrene. I urin oppsamlet over 48 timer ble opptil 86 % av den gitte dosen gjenfunnet og kun 1,8 % var uendret koffein. Hovedmetabolittene er 1-metylurinsyre (12-38 %), 1-metylxantin (8-19 %) og 5-acetylamino-6-amino-3-metyl-uracil (15 %). Kun 2-5 % av dosen gjenfinnes i feces. Hovedmetabolitten er 1,7-dimetylurinsyre som utgjør 44 % av den totale mengden.

Acetylsalisylsyre og paracetamol har sammenlignbar absorpsjonshastighet og tid til maksimal plasmakonsentrasjon. Omdannelsen skjer uten innbyrdes påvirkning og det ble heller ikke sett at substansene påvirket hverandres utskillelse via nyrene.

Grunnet kombinasjonen av de tre virkestoffene, er individuelle komponenter til stede i små mengder. Det er dermed ikke observert noe metning av eliminasjonsprosessene med en risiko for en forlenget halveringstid eller toksisitet. Absorpsjonen av alle virkestoffene er hurtig, og er sammenlignbare når det gjelder deres farmakokinetiske egenskaper. Relevante farmakokinetiske interaksjoner er ikke observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet/subkronisk toksisitet

Hos forsøksdyr er nyreskader som papillær eller tubulær epitelial cellenekrose, magesår og blødninger (acetylsalisylsyre), interstitiell nefritt og hepatotoksiske effekter (paracetamol) rapportert ved administrasjon av høye doser acetylsalisylsyre og /eller paracetamol over en lengre periode. Årsaken til disse forandringene tillegges både virkningsmekanismen (se over) og metabolismen av paracetamol. Metabolittene som er ansvarlige for de toksiske effektene og de korresponderende organforandringene er også vist hos mennesker.

I dyrestudier har acetylsalisylsyre forårsaket sår og blødninger i gastrointestinaltraktus. Utvikling av nyreskader er rapportert ved bruk av høye doser acetylsalisylsyre i akutt og kronisk behandling.

I dyrestudier er det vist at koffein forårsaker sår i gastrointestinaltraktus samt svekket lever- og nyrefunksjon når høye, ikke-terapeutisk relevante doser ble gitt over en lang periode. Basert på

resultater fra disse studiene kan det ikke utelukkes økt irritasjon i gastrointestinaltraktus dersom det gis en kombinasjon som overskrider irritasjon som skyldes hvert av enkeltsubstansene.

Resultater oppnådd ved bruk av kombinasjonen paracetamol og koffein i rotter og mus avslører motstridende funn med hensyn til mulighet for økt hepatotoksisk risiko ved bruk av kombinasjonen. Det er også gjort funn i dyrestudier som viser at innholdet av acetylsalisylsyre i kombinasjonen reduserer potensialet for hepatotoksisitet forårsaket av paracetamol. Det er foreløpig ikke mulig å avklare betydningen av disse funnene for mennesker.

Tydelige tegn på acetylsalisylsyrerelatert gastrointestinal toksisitet (erosjon), inkludert mortalitet, ble observert i en 26-uker lang toksistetsstudie med acetylsalisylsyre, paracetamol og koffein (i en ratio på 5/4/1) hos rotter. Det var imidlertid ingen bevis på økt nefrotoksisitet. Eksponering for trippelkombinasjonen førte ikke til høyere organotoksisitet sammenlignet med de individuelle komponentene. Kinetikken til acetylsalisylsyre og paracetamol ble ikke påvirket av kombinasjonen av begge virkestoffer eller tilførsel av koffein.

Mutagent og karsinogen potensiale

Acetylsalisylsyre er i stor utstrekning blitt undersøkt *in vitro* og *in vivo* med tanke på mutagene effekter. En oppsummering av funnene gir ikke relevant mistanke om mutagen effekt.

En rekke studier har vist at det ikke finnes bevis for relevant risiko for gentoksisk effekt ved bruk av paracetamol i terapeutiske, ikke-toksiske doser.

Koffein har, i likhet med andre metylxantiner, et potensiale for å ødelegge kromosomer *in vitro*. En oppsummering av vitenskapelig forskning på metabolisme og mutagenisitet av koffein tyder på at mutagene effekter ikke kan forventes *in vivo*.

Langtidsstudier i rotter og mus har ikke vist karsinogene effekter av paracetamol, acetylsalisylsyre og koffein. Det er ikke utført langtidsstudier med kombinasjonen av de tre substansene.

Reproduksjonstoksiske effekter

Paracetamol, acetylsalisylsyre og koffein passerer placentabarrieren.

Dyrestudier har ikke vist fosterskade forårsaket av paracetamol. Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelig.

Dyrestudier med flere ulike arter har vist en teratogen effekt av salisylater. Forstyrrelser i implantasjonen, toksiske effekter hos embryo og foster samt lærevansker er vist hos barn ved eksponering før fødsel.

Ved svært høye doser med koffein (mer enn 100 mg/kg kroppsvekt) ble det hos rotter observert toksiske effekter på embryo og foster, men ingen teratogene effekter.

Hos rotter som fikk veldig høye orale doser av acetylsalisylsyre og paracetamol, ble det observert effekter på testikler, epididymis og spermatogenese, i tillegg til mortalitet etter implantering. Hos rotter og mus hadde veldig høye doser av koffein effekt på mortalitet etter implantering og fertilitetsindeksen. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Silika, kolloidal vannfri

Stearinsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type emballasje

Bliester: Ugjennomsiktig PVC-folie dekket med PVdC og aluminiumsfolie med et temperaturskyttende lag eller ugjennomsiktig PVC-folie dekket med PVdC og aluminium/papir foliedeksel.

Ytre emballasje: Sammenleggbare papiresker. Hver eske inneholder et pakningsvedlegg.

Pakningsstørrelser

10 tabletter (1 x 10 tabletter), 20 tabletter (2 x 10 tabletter)

12 tabletter (1 x 12 tabletter), 24 tabletter (2 x 12 tabletter)

Hvert blisterbrett inneholder 10 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Opella Healthcare France SAS,
157 avenue Charles de Gaulle,
92200 Neuilly-sur-Seine,
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8251

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.10.2013

Dato for siste fornyelse: 15.08.2017

10. OPPDATERINGSDATO

14.03.2024