

1. LEGEMIDLETS NAVN

Panodil-duo 500 mg/65 mg filmdrasjert tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg paracetamol og 65 mg koffein.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite til off-white ovale filmdrasjerte tabletter (17,9 mm x 8,2 mm) preget med 'xPx' (med P inne i en sirkel) på en side og '- -' på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne og barn over 12 år (> 40 kg)

Korttidsbehandling av feber, for eksempel ved forkjølelse og influensa, milde til moderate smerter, som for eksempel hodepine, tannpine, menstruasjonssmerter, muskelsmerter og leddsmerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn over 12 år (> 40 kg)

1-2 tabletter hver 4.-6. time.

Maksimal enkeltdose: 1000 mg paracetamol/130 mg koffein (2 tabletter).

Maksimal døgndose: 3000 mg paracetamol/390 mg koffein (6 tabletter).

Anbefalt dose må ikke overskrides.

Lavest mulig dose som er nødvendig for å oppnå effekt bør benyttes.

Minimum doseringsintervall: 4 timer.

Pediatrisk populasjon

Panodil-duo skal ikke brukes av barn under 12 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon må doseringen justeres. Voksne:

Glomerulær filtrasjonshastighet	Dose
10-50 ml/min	500 mg (1 tablett) hver 6. time
< 10 ml/min	500 mg (1 tablett) hver 8. time

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller Gilberts syndrom skal dosen reduseres eller doseringsintervallet forlenges.

Den daglige dosen bør ikke overskride 2 g paracetamol/dag.

Eldre

Erfaring indikerer at normal dosering for voksne vanligvis er passende. Hos svake, immobile eldre pasienter eller hos eldre pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan det imidlertid være nødvendig med reduksjon i dose eller dosefrekvens.

Maksimal daglig dose bør ikke overskride 60 mg/kg/dag (opptil maksimalt 2 g paracetamol i døgnet) i følgende situasjoner:

- Vekt under 50 kg
- Skadelig alkoholforbruk
- Dehydrering
- Kronisk feilernæring

Administrasjonsmåte

Panodil-duo er kun til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig leversvikt (Child-Pugh > 9).
- Akutt hepatitt.
- Barn under 12 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Paracetamol må brukes med forsiktighet hos pasienter med:
 - nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh > 9), se også pkt. 4.3 ovenfor.
 - skadelig alkoholforbruk. Risiko for overdose er større hos pasienter med ikke-cirrhotisk alkoholrelatert leversykdom som følge av alkoholmisbruk.
 - terminal nyresvikt (kreatininclearance < 10 ml/min).
 - Gilberts syndrom (arvelig ikke-hemolytisk gulsott).
- Paracetamol må brukes med forsiktighet hos pasienter som også behandles med legemidler som påvirker leverfunksjonen, dehydrerte pasienter og pasienter med kronisk ernæringssykdom.
- Drikkevarer som inneholder alkohol bør unngås under behandling med dette legemidlet, ettersom kombinasjonen av alkohol og paracetamol kan føre til leverskade (se pkt. 4.5). Paracetamol må brukes med forsiktighet hos pasienter med skadelig alkoholforbruk.
- Høyt inntak av kaffe eller te kan føre til irritabilitet og følelse av anspenhet når det inntas sammen med tabletter som inneholder paracetamol og koffein.
- Pasienter bør informeres om å ikke ta andre legemidler som også inneholder paracetamol, på grunn av risikoen for alvorlig leverskade ved overdosering (se pkt. 4.9). Overdose med paracetamol kan føre til leversvikt som kan kreve levertransplantasjon eller være dødelig.
- På grunn av risiko for irreversibel leverskade ved overdosering skal det søkes medisinsk hjelp øyeblikkelig, selv om pasienten føler seg frisk (se pkt. 4.9).
- Anbefalt daglig dose må ikke overskrides (se pkt. 4.2).
- Langtidsbruk av ethvert smertestillende middel mot hodepine kan forverre hodepine. Dersom dette skjer, eller man mistenker at det skjer, bør behandlingen avsluttes og det bør søkes medisinsk hjelp. Hodepine som skyldes overforbruk av legemidler bør vurderes hos pasienter som har hyppig eller daglig hodepine til tross for (eller på grunn av) jevnlig bruk av legemidler mot hodepine.
- Utvis forsiktighet hos pasienter med astma som er sensitive overfor acetylsalisylsyre, ettersom milde bronkospasmer har blitt rapportert ved kombinasjon med paracetamol (kryssallergi).
- Vær ekstra oppmerksom når paracetamol gis ved følgende situasjoner:
 - kronisk feilernæring (lavt nivå av leverglutation).
 - glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel.
 -
- Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA) forårsaket av pyroglutamat-acidose er rapportert hos pasienter med alvorlig sykdom slik som sterkt nedsatt nyrefunksjon og sepsis, eller hos pasienter med underernæring eller andre årsaker til glutatommangel (f.eks.

kronisk alkoholisme) som ble behandlet med paracetamol i terapeutisk dose for en lengre periode eller i kombinasjonen paracetamol og flucloxacillin. Dersom HAGMA forårsaket av pyroglutamat-acidose mistenkes, er umiddelbar seponering av paracetamol og nøye overvåkning anbefalt. Måling av 5-oksoprolin i urin kan være nyttig for å identifisere pyroglutamat-acidose som underliggende årsak til HAGMA hos pasienter med multiple risikofaktorer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Paracetamol

Acetylsalisylsyre

Paracetamol øker nivået av acetylsalisylsyre i plasma. Kun kortvarig samtidig bruk av acetylsalisylsyre er mulig på grunn av risiko for nedsatt nyrefunksjon, tilsvarende risikoen som forårsakes av andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.

Alkohol

Hepatotoksisitet av paracetamol kan potenseres av alkohol.

Enzyminduserende midler

Bruk av midler som induserer leverenzymer, slik som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan øke paracetamols hepatotoksisitet på grunn av hyppigere og hurtigere dannelse av toksiske metabolitter. Utvis derfor forsiktighet ved samtidig bruk av enzyminduserende midler.

Zidovudin (AZT)

Samtidig bruk av paracetamol og zidovudin øker mottakeligheten for nøytropeni. Bruk av paracetamol sammen med zidovudin krever medisinsk rådgivning.

Kloramfenikol

Paracetamol kan påvirke farmakokinetikken til kloramfenikol. Overvåking av kloramfenikols plasmanivå er anbefalt ved kombinasjon av paracetamol og injeksjonsbehandling med kloramfenikol.

Kolestyramin

Kolestyramin reduserer absorpsjonen av paracetamol. For å oppnå maksimal analgetisk effekt bør ikke kolestyramin gis innen én time etter administrering av paracetamol.

Metoklopramid og domperidon

Metoklopramid og domperidon kan øke absorpsjonshastigheten av paracetamol.

Probenecid

Probenecid forårsaker en nærmest halvering av clearance av paracetamol ved å hemme binding med glukuronsyre. En dosereduksjon av paracetamol bør vurderes ved samtidig behandling med probenecid.

Warfarin og andre kumariner

Den antikoagulerende effekten til warfarin og andre kumariner kan bli forsterket ved langvarig daglig bruk av paracetamol, med økt risiko for blødning. Sporadiske doser har ingen signifikant effekt.

Interferens med laboratorietester: Paracetamol kan påvirke urinsyretesting ved wolframatozose, samt testing av blodsukker ved glukoseoksidase-peroksidase.

Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med flucloxacillin da samtidig inntak har vært assosiert med metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se avsnitt 4.4)

Koffein

Klozapin

Plasmakonsentrasjonen av klozapin øker ved koffeininntak og reduseres med nesten 50 % etter en 5-dagers koffeinfri periode. Det kan derfor være nødvendig med dosejustering av klozapin.

Litium

Koffein øker clearance av litium, mens redusert inntak av koffein fører til en økning av litiumkonsentrasjon i plasma på mer enn 20 %.

Koffeinclearance reduseres av ciprofloksacin, norfloksazin, fluvoksamin og fenypropolanolamin, og kan føre til risiko for koffeinforgiftning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ikke anbefalt til bruk under graviditet på grunn av mulig negativ effekt av koffein.

Paracetamol

Paracetamol kan brukes under graviditet ved klinisk behov. Det bør brukes ved lavest mulig effektiv dose og i kortest mulig tid.

Koffein

Gravide kvinner rådes til å redusere inntaket av koffein til et minimum på grunn av mulige negative effekter på graviditeten forbundet med koffeininntak > 200-400 mg koffein/dag.

Amming

Paracetamol

Lave nivåer av paracetamol utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er ikke rapportert bivirkninger hos spedbarn som ammes. Paracetamol kan brukes ved amming så lenge anbefalt dose ikke overskrides. Ved langvarig bruk bør forsiktighet utvises.

Koffein

Koffein utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av koffeininnholdet kan atferden til det diende barnet bli påvirket (oppspilthet, dårlig søvnmonnster). Tilgjengelige publiserte data kontraindiserer ikke amming.

Ved normale terapeutiske forhold kan Panodil-duo benyttes brukes ved amming. Det bør likevel kun brukes etter en grundig vurdering av nytte-risiko-forholdet.

Fertilitet

Det er utilstrekkelig informasjon tilgjengelig angående effekten av paracetamol og koffein på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Panodil-duo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensen er definert som:

- 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 ifra tilgjengelige data)

Data etter markedsføring

Data om bivirkninger fra tidligere kliniske studier er både sjeldne og kommer fra små pasientgrupper. Av den grunn er hendelser som er rapportert fra omfattende erfaring ved terapeutisk/anbefalt dose etter markedsføring ansett som relevante og satt i tabell etter MedDRA organklasser. Bivirkninger som er sett ved bruk etter markedsføring er frivillig rapportert inn fra en populasjon av uvisst størrelse, dermed er frekvensen av disse reaksjonene ukjent, men sannsynligvis svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Paracetamol

Organklasser Frekvens	Bivirkninger
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i> Svært sjeldne:	Hematopoietiske sykdommer, inkludert trombocytopeni og agranulocytose
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i> Sjeldne: Svært sjeldne:	Overfølsomhet Anafylaktiske reaksjoner
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i> Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Metabolsk acidose med høyt aniongap
<i>Hud- og underhudssykdommer</i> Sjeldne: Svært sjeldne:	Hudutslett, urtikaria Kutane hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudutslett, angioødem, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> Svært sjeldne:	Bronkospasmer hos pasienter som er sensitive overfor acetylsalisylsyre og NSAIDs
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i> Svært sjeldne:	Hepatisk dysfunksjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Metabolsk acidose med høyt aniongap: Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose er observert hos pasienter med risikofaktorer og som bruker paracetamol (se pkt. 4.4). Pyroglutamat-acidose kan forekomme som en konsekvens av lave glutation-nivåer hos disse pasientene.

Koffein

Organklasser Frekvens	Bivirkninger
--	---------------------

<i>Nevrologiske sykdommer</i> Vanlige:	Insomni, rastløshet, svimmelhet og takykardi
<i>Gastrointestinale sykdommer</i> Vanlige:	Kvalme forårsaket av irritasjon i magen

Når det anbefalte doseringsregimet for paracetamol/koffein kombineres med annet koffeininntak, vil det resultere i en høyere dose koffein, som kan øke muligheten for koffeinrelaterte bivirkninger, se tabell ovenfor.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved mistanke om mulig overdose av paracetamol bør det tas kontakt med sykehus eller lege umiddelbart, selv om ingen symptomer er til stede.

Paracetamol

Symptomer

Akutt og massiv overdose av paracetamol kan forårsake leverskade. De første 24 timene kan symptomer på overdose vise seg som unaturlig blekhet, magesmerter, anoreksi, kvalme og oppkast. I løpet av 1,5 dag vil tegn på leverskade vise seg som smerte i øverste del av magen, økning av ALAT/ASAT, INR og bilirubin. Unormal glukosemetabolisme og metabolsk acidose kan forekomme. Ved alvorlig overdose utvikles maksimal hepatotoksisitet vanligvis i løpet av 3-4 dager, med symptomer som hepatisk encefalopati, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt kan også forekomme.

Erfaringer med overdose av paracetamol indikerer at de kliniske tegnene på leverskade vanligvis oppstår etter 24 til 48 timer og når sin topp vanligvis etter 4 til 6 dager.

Toksisk dose

Det forventes ingen eller milde symptomer ved doser < 200 mg/kg hos barn opp til 6 års alder. Hos voksne og barn over 6 år forventes ingen eller milde symptomer ved doser < 150 mg/kg. Doser over 12 gram er ansett som toksiske og potensielt dødelige. Doser over disse nivåene hos voksne og barn bør behandles på sykehus. Feilernæring, dehydrering, behandling med visse typer enzyminduserende legemidler og kronisk høyt alkoholforbruk øker risikoen for hepatotoksisitet. Subakutt og terapeutisk overdose kan forårsake forgiftning.

Behandling

Kliniske symptomer på leverskade vil vanligvis oppstå i løpet av et par dager. Det er derfor viktig å starte behandling med motgift så tidlig som mulig etter en overdose, for å forebygge og begrense leverskade. Dersom det er klinisk nødvendig, kan gastrisk tømming og behandling med kull vurderes innledningsvis. Ved tilfeller av toksisk overdose bør N-acetylcystein gis raskest mulig og administreres i opptil 48 timer. Behandlingen kan igangsettes når som helst, også dersom hepatisk encefalopati oppstår. Levertransplantasjon kan være aktuelt.

Dersom du mistenker eller er sikker på en overdose, ta umiddelbart kontakt med Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) og henvis pasienten til nærmeste akuttmottak for håndtering og ekspertbehandling. Dette bør også gjøres med pasienter som ikke har symptomer eller tegn på overdose på grunn av risiko for forsinket leverskade.

Dersom Giftinformasjonen ikke er tilgjengelig, henvis pasienten til nærmeste akuttmottak for håndtering og ekspertbehandling.

Behandling skal være i samsvar med etablerte nasjonale retningslinjer.

Koffein

Symptomer

En overdose av koffein kan føre til gastrointestinalt ubehag, kvalme, økt diurese, takykardi eller arytmi, og stimulering av sentralnervesystemet (hodepine, insomni, nervøsitet, irritabilitet, rastløshet, skjelvninger).

Det må bemerkes at for å oppnå klinisk signifikante symptomer på overdose av koffein med dette legemidlet, vil inntatt mengde være forbundet med alvorlig levertoksisitet relatert til paracetamol.

Behandling

Symptomatisk behandling. Administrering av aktivt kull kan være gunstig innen én time etter overdose, men kan vurderes opptil 4 timer etter overdose. Virkning på sentralnervesystemet kan behandles med intravenøse sedativer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Paracetamol, kombinasjoner unntatt psykoleptika, ATC-kode: N02B E51

Virkningsmekanisme

Paracetamol er et analgetisk og antipyretisk middel. Virkningsmekanismen antas å inkludere hemming av prostaglandinsyntesen, hovedsakelig i sentralnervesystemet (CNS).

Den analgetiske effekten av koffein er foreslått å skyldes flere mekanismer: (i) blokkering av perifere pronociceptive virkninger av adenosin, (ii) aktivering av sentrale noradrenerge signalveier som utgjør et endogent smerteundertrykkende system, og (iii) CNS-stimulering med påfølgende modulering av den affektive smertekomponenten.

Farmakodynamiske effekter

Mangelen på perifer hemming av prostaglandin gir viktige farmakologiske egenskaper, slik som vedlikehold av de beskyttende prostaglandinene i mage-tarm-kanalen. Paracetamol er derfor særlig godt egnet hos pasienter med en sykdomshistorie eller samtidig medisinerings hvor perifer hemming av prostaglandin er uønsket (for eksempel de som har en sykehistorie med GI-blødning, eller eldre).

Koffein virker som en analgetisk adjuvant, som forsterker effekten av paracetamol.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Paracetamol

Absorpsjon

Paracetamol absorberes raskt og tilnærmet fullstendig i mage-tarm-kanalen etter oralt inntak.

Distribusjon

Binding til plasmaprotein er minimal ved terapeutiske konsentrasjoner.

Biotransformasjon/eliminering

Paracetamol metaboliseres i leveren og skilles ut i urinen hovedsakelig som glukuronider og sulfatmetabolitter, mindre enn 5 % skilles ut som umodifisert paracetamol.

Koffein

Absorpsjon

Etter oralt inntak er koffein fullstendig og hurtig absorbert fra mage-tarm-kanalen med toppkonsentrasjon etter 5 til 120 minutter avhengig av dose, helsetilstand, og andre legemidler hos fastende personer. Det er ingen bevis for presystemisk metabolisme.

Distribusjon

Koffein distribueres rundt i hele kroppen. Den gjennomsnittlige bindingen av koffein til plasmaprotein er ca. 35 %.

Biotransformasjon

Koffein metaboliseres nesten fullstendig (~99 %) i leveren via oksidasjon og demetylering til forskjellige xantinderivater som skilles ut i urinen. Levercytokrom P450 isoenzym CYP1A2 er involvert i enzymatisk metabolisme av koffein.

Eliminasjon

Eliminering skjer nesten utelukkende ved metabolisme i leveren hos voksne. Bare en liten prosentandel (1 til 2 %) av inntatt dose koffein hos mennesker skilles ut uforandret i urinen. Hos voksne forekommer tydelige individuelle variasjoner i eliminasjonshastighet. Gjennomsnittlig halveringstid i plasma etter oral administrering er ca. 4,9 timer, varierende fra 1,9 – 12,2 timer.

I en farmakokinetisk fireveis-overkrysningsstudie på friske individer som mottok 1000 mg paracetamol/130 mg koffein (2 tabletter), var absorpsjonsomfanget for Panodil-duo filmdrasjerte tabletter ekvivalent med det for standard paracetamol- og koffeintabletter, som vist ved total eksponering (areal under kurven, AUC) både i fastende og semi-matet tilstand. Median tid til å nå maksimalt nivå (T_{max}) av paracetamol for Panodil-duo og standard paracetamol- og koffeintabletter i fastende tilstand var henholdsvis 0,5 timer og 1 time. Tilsvarende verdier i semi-matet tilstand var henholdsvis 1 time og 1,25 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske sikkerhetsdata for paracetamol og koffein har vist resultater som er relevante for anbefalt dosering og bruk av legemidlet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Stivelse, pregelatinisert
Povidon (K-25)
Kalsiumkarbonat
Krysspovidon
Alginsyre
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Filmdrasjering og polering:

Titandioksid (E 171)
HyPromellose
Makrogol
Polysorbat 80
Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av polypropylen (PP)/polypropylen (PP).

Pakningsstørrelser: 10, 20, 48 eller 50 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Haleon Denmark ApS
Delta Park 37
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11655

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2019

Dato for siste fornyelse: 21.03.2023

10. OPPDATERINGSDATO

29.08.2025