

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo e Caffaina Galpharm

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di paracetamolo e 65 mg di caffeina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse bianche, a forma di capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e/o febbre negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 15 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi pazienti anziani) e adolescenti di età compresa tra 15 e 18 anni di peso superiore ai 50 kg:

1-2 compresse secondo necessità fino a 4 volte al giorno.

La dose singola di 1 compressa è appropriata per soggetti di peso inferiore ai 60 kg mentre la dose singola di 2 compresse è appropriata per soggetti di peso pari o superiore ai 60 kg. La dose singola massima è di 1 g di paracetamolo (2 compresse), la dose massima giornaliera è di 3 g di paracetamolo (6 compresse).

L'intervallo di dose specifico dipende dai sintomi e dalla dose massima giornaliera. In base alla ricomparsa dei sintomi (febbre e/o dolore), è consentita la somministrazione ripetuta. Tuttavia, non si deve scendere preferibilmente al di sotto delle 6 ore ed in nessun caso al di sotto delle 4 ore.

Se il dolore persiste per più di 5 giorni o la febbre dura per più di 3 giorni, o peggiora o compaiono altri sintomi, il paziente deve interrompere il trattamento e consultare un medico.

Popolazione pediatrica

Adolescenti tra i 15 e i 18 anni di peso superiore ai 50 kg: come negli adulti.

Nei bambini è indispensabile rispettare la posologia definita sulla base del peso corporeo e di utilizzare pertanto la presentazione appropriata. In via informativa vengono fornite età approssimative basate sul peso corporeo.

Il prodotto non deve essere somministrato nei bambini di età inferiore ai 15 anni.

Funzionalità renale compromessa:

In caso di insufficienza renale è necessario un aggiustamento della dose:

Filtrazione glomerulare	Dose
10-50 ml/min	1 compressa ogni 6 ore
< 10 ml/min	1 compressa ogni 8 ore

Funzionalità epatica compromessa:

In pazienti con funzionalità renale compromessa o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra le dosi prolungato.

La dose efficace giornaliera di paracetamolo non deve superare i 60 mg/kg/die (fino ad un massimo di 2 g di paracetamolo/die) nelle seguenti situazioni:

- Adulti o adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
- Insufficienza epatica da lieve a moderata, sindrome di Gilbert (ittero familiare non emolitico)
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica
- Alcolismo cronico

Modo di somministrazione

Via di somministrazione: orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al paracetamolo, alla caffeina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di sovradosaggio si deve immediatamente cercare assistenza medica, anche se ci si sente meglio, a causa del rischio di danno epatico grave ritardato.

Si sconsiglia l'uso prolungato o frequente. I pazienti devono essere avvertiti di non assumere in concomitanza altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di dosi multiple giornaliere in singola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato; in questi casi non si verifica incoscienza. Tuttavia, si deve cercare immediatamente assistenza medica. L'uso prolungato può essere dannoso se non sotto supervisione del medico. Negli adolescenti trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione con un altro antipiretico non è giustificato se non in caso di inefficacia.

Si consiglia cautela nella somministrazione di paracetamolo in pazienti con insufficienza renale da lieve a grave, insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (inclusa sindrome di Gilbert), grave insufficienza epatica (Child-Pugh >9), epatite acuta, trattamento concomitante con medicinali che influenzano le funzioni epatiche, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, disidratazione, abuso di alcool e malnutrizione cronica (vedere paragrafo 4.2).

I rischi del sovradosaggio sono maggiori in coloro che soffrono di malattia epatica alcolica non cirrotica. Si deve esercitare cautela nei casi di alcolismo cronico. In questi casi la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi.

Durante il trattamento con paracetamolo non deve essere usato alcool.

Si consiglia cautela nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina, poiché con paracetamolo è stato riferito lieve broncospasmo da reazione (reazione crociata) in meno del 5% dei pazienti testati.

Paracetamolo e Caffeina Galpharm deve essere somministrato con cautela in pazienti con gotta, ipertiroidismo e aritmia. Durante l'assunzione di Paracetamolo e Caffeina Galpharm il paziente deve

limitare l'uso di prodotti contenenti caffeina, poiché una dose eccessiva di caffeina può causare nervosismo, irritabilità, sonnolenza e occasionalmente battito cardiaco rapido.

Poiché la caffeina si trova naturalmente nel tè, nel caffè e nel cioccolato, e in alcune bevande gassate, è possibile che gli utilizzatori assumano più caffeina della dose raccomandata di 390 mg/die (6 compresse) al giorno. I pazienti devono tenere conto della dieta e altre fonti medicinali di caffeina e assicurarsi di non superare la dose raccomandata.

Le quantità abituali di caffeina disponibile nelle fonti dietetiche sono:

caffè: 50-100 mg/100 ml*
caffè e tè istantaneo: 20-73 mg/100 ml*
bevande gassate (cola): 9-19 mg/100 ml*
cioccolato 5-20 mg/100 ml
(*100 ml equivale a circa una tazzina di liquido).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Paracetamolo

Le sostanze epatotossiche possono aumentare la possibilità di accumulo di paracetamolo e sovradosaggio. Il rischio di tossicità epatica del paracetamolo può essere aumentato da medicinali che inducono gli enzimi microsomiali epatici quali barbiturici, antidepressivi triciclici e alcool. Il probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance del paracetamolo tramite inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Una riduzione della dose di paracetamolo deve essere presa in considerazione per il trattamento concomitante con probenecid.

Salicilammide può prolungare l'emivita di eliminazione del paracetamolo.

Metoclopramide e domperidone accelerano l'assorbimento del paracetamolo.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può portare a lievi variazioni dei valori di INR. In questo caso, deve essere attuato un aumentato monitoraggio dei valori di INR durante la durata dell'associazione e dopo la sua interruzione.

L'isoniazide riduce la clearance del paracetamolo del 20% con possibile potenziamento della sua azione e/o tossicità tramite inibizione del metabolismo nel fegato. La rilevanza clinica non è nota.

Il paracetamolo riduce la biodisponibilità della lamotrigina con possibile riduzione del suo effetto dovuto alla possibile induzione del suo metabolismo nel fegato.

La somministrazione concomitante di paracetamolo con zidovudina può causare neutropenia o tossicità epatica. Tuttavia questi effetti non sono stati costantemente segnalati. Tuttavia, l'uso di dosi multiple/croniche di paracetamolo in pazienti in terapia con zidovudina deve essere evitata. Se il paracetamolo in terapia cronica e la zidovudina vengono somministrati in concomitanza devono essere monitorati il numero di globuli bianchi e i test della funzionalità epatica, in particolare nei pazienti malnutriti.

Il paracetamolo può influenzare la farmacocinetica di cloramfenicolo. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di cloramfenicolo quando si associa il paracetamolo con un trattamento iniettabile di cloramfenicolo.

Interferenze con i test di laboratorio: Il paracetamolo può influenzare i test per l'acido urico tramite acido fosforico wolframato e i test per la glicemia tramite glucosio ossidasi periossidasi.

Caffeina

La fenilpropanolamina aumenta le concentrazioni plasmatiche di caffeina di circa 4 volte. C'è un rischio di eventi avversi additivi sul sistema nervoso centrale. Casi isolati descrivono lo sviluppo di psicosi acuta quando la caffeina è stata somministrata con fenilpropanolamina.

La fluvoxamina, un potente inibitore di CYP1A2, riduce in maniera marcata la clearance della caffeina. La somministrazione concomitante può portare ad intossicazione da caffeina.

La ciprofloxacina riduce il metabolismo della caffeina, portando a raddoppiamenti delle concentrazioni plasmatiche di caffeina.

La caffeina, uno stimolante del sistema nervoso centrale, ha un effetto antagonista verso l'azione di sedativi e tranquillanti. La caffeina può aumentare l'effetto tachicardico della fenilpropanolamina e altri farmaci simpaticomimetici.

La caffeina può aumentare la pressione del sangue e contrasta l'azione ipotensiva dei betabloccanti come atenololo, metoprololo, exprenololo e propanololo. Questo medicinale non deve essere usato contemporaneamente ai betabloccanti.

Il disulfiram riduce la clearance della caffeina fino al 50%. L'uso concomitante di disulfiram e Paracetamolo e Caffeina Galpharm deve essere evitato.

Dipiridamolo: dipiridamolo iniettabile: riduzione dell'effetto vasodilatatorio del dipiridamolo.

Il trattamento con caffeina deve essere interrotto almeno 5 giorni prima di un'ecografia del miocardio. Il consumo di caffè, tè e cioccolato deve essere evitato nelle 24 ore precedenti il test. Usare con cautela.

Enoxacina: aumento delle concentrazioni plasmatiche di caffeina dovuto ad una riduzione del suo metabolismo epatico che può portare ad eccitazione o allucinazioni. Pertanto l'uso concomitante non è raccomandato.

Mexiletina: aumento della concentrazione plasmatica di caffeina dovuto ad inibizione del suo metabolismo epatico con mexiletina. Da tenere in considerazione.

Norfloxacina: aumento della concentrazione plasmatica di caffeina dovuta ad inibizione del suo metabolismo epatico con norfloxacina. Da tenere in considerazione.

Stiripentolo: possibile aumento della concentrazione plasmatica di caffeina con rischio di sovradosaggio, dovuta ad inibizione del suo metabolismo epatico. Da tenere in considerazione.

La caffeina esercita un'inibizione competitiva del metabolismo di clozapina. Pertanto clozapina e caffeina non devono essere usate in concomitanza.

L'uso di carbonato di litio e caffeina può causare una piccola riduzione dei livelli sierici di litio. Pertanto l'ingestione concomitante di caffeina deve essere evitata. In caso di uso concomitante, il rischio di aumento dei livelli sierici di litio con l'interruzione improvvisa di caffeina deve essere presa in considerazione.

Gli inibitori delle monoamino ossidasi possono aumentare gli effetti stimolanti della caffeina.

La xantotossina riduce la clearance della caffeina e può aumentare gli effetti della caffeina.

La fenitoina raddoppia la clearance della caffeina, anche se la caffeina non influenza il metabolismo della fenitoina.

L'acido pipemidico riduce la clearance della caffeina, aumentandone gli effetti.

La teofillina e la caffeina hanno la stessa via metabolica, e ciò porta a tempi di clearance ridotti per la teofillina quando viene utilizzata in concomitanza con la caffeina. L'uso concomitante deve essere evitato.

La levotiroxina, come la caffeina, può aumentare la pressione sanguigna, e pertanto questi due principi attivi non devono essere usati in concomitanza.

L'efedrina e la caffeina interagiscono per produrre effetti cardiovascolari significativi. Pertanto la caffeina deve essere evitata quando si assume efedrina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi epidemiologici sulla gravidanza nella donna non hanno mostrato effetti negativi dovuti al paracetamolo usato alle dosi raccomandate, ma per il suo uso le pazienti devono seguire il consiglio del proprio medico.

Vi è un potenziale aumento del rischio di basso peso alla nascita e di aborto spontaneo associato al consumo di caffeina durante la gravidanza.

Allattamento

Il paracetamolo viene escreto nel latte materno ma non in quantità clinicamente significative. I dati pubblicati disponibili non rappresentano una controindicazione all'allattamento al seno.

La caffeina durante l'allattamento al seno può avere un effetto stimolante sul lattante. Nel lattante provoca irritabilità ed è uno scarso pattern del sonno.

Fertilità

Le informazioni disponibili sugli effetti di paracetamolo e caffeina sulla fertilità umana sono insufficienti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Paracetamolo e Caffeina Galpharm 500 mg e 65 mg non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi provenienti da dati di studi clinici storici non sono frequenti e basati su un'esposizione minima del paziente. Di conseguenza, si elencano sotto gli eventi avversi riferiti nel corso dell'ampia esperienza post-marketing a dosi terapeutiche/etichettate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Le frequenze vengono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$ inclusi casi isolati) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: trombocitopenia, agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazione anafilattica, dermatite allergica, eruzione cutanea, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, irrequietezza, ansia

Patologie del sistema nervoso

Comune: nervosismo, capogiro, cefalea

Patologie cardiache

Non nota: palpitazioni, tachicardia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali

Patologie epatobiliari

Molto raro: funzionalità epatica anormale, aumento delle transaminasi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: irritabilità

Quando la posologia raccomandata è associata ad assunzione di caffeina dalla dieta, la dose più elevata di caffeina che ne deriva può aumentare gli effetti potenziali correlati alla caffeina quali nervosismo, capogiro, insonnia, irrequietezza, ansia, irritabilità, mal di testa, disturbo gastrointestinale e palpitazioni.

4.9 Sovradosaggio

Paracetamolo

È possibile danno epatico negli adulti che hanno assunto 10 g o più di paracetamolo. L'ingestione di 5 g o più di paracetamolo può portare a danno epatico se il paziente presenta fattori di rischio (vedere più sotto).

Fattori di rischio

Se il paziente

- è in trattamento a lungo termine con carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone, rifampicina, Erba di San Giovanni o altri farmaci che inducono gli enzimi epatici; oppure
- consuma regolarmente quantità di etanolo superiori a quelle raccomandate; oppure
- è probabile che soffra di deplezione del glutatione ad es. disturbi dell'alimentazione, fibrosi cistica, infezione da HIV, inedia, cachessia.

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio da paracetamolo nelle prime 24 ore sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. Il danno epatico si può manifestare tra le 12 e le 48 ore dopo

l'ingestione. Possono verificarsi anomalie del metabolismo del glucosio e acidosi metabolica. Nell'avvelenamento grave, l'insufficienza epatica può progredire in encefalopatia, emorragia, ipoglicemia, edema cerebrale e morte. L'insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, fortemente suggerita da dolore al fianco, ematuria e proteinuria, possono svilupparsi anche in assenza di grave danno epatico. Sono state riferite aritmie cardiache e pancreatite.

Gestione

Nella gestione del sovradosaggio da paracetamolo è essenziale il trattamento immediato. Nonostante una mancanza di sintomi iniziali significativi, i pazienti devono essere indirizzati all'ospedale urgentemente per immediata assistenza medica. I sintomi possono essere limitati a nausea o vomito e possono non riflettere la gravità del sovradosaggio o il rischio di danno agli organi. La gestione deve essere in accordo con il trattamento stabilito dalle linee guida, vedere il paragrafo sul sovradosaggio del BNF (British National Formulary).

Se il sovradosaggio è avvenuto entro 1 ora, deve essere preso in considerazione il trattamento con carbone attivo. La concentrazione plasmatica di paracetamolo deve essere misurata a 4 o più ore dopo l'ingestione (le concentrazioni iniziali non sono affidabili). Il trattamento con N-acetilcisteina può essere usato fino a 24 ore dopo l'ingestione di paracetamolo, tuttavia, l'effetto massimo di protezione si ottiene 8 ore dopo l'ingestione. L'efficacia dell'antidoto declina bruscamente dopo questo periodo. Se necessario, al paziente deve essere somministrata N-acetilcisteina per via endovenosa, in linea con il regime di dose stabilito. Se il vomito non è un problema, la metionina orale può essere un'alternativa adatta nelle zone più remote, al di fuori dell'ospedale. La gestione dei pazienti che presentano una disfunzione epatica grave oltre le 24 ore dall'ingestione devono essere affrontate con il Centro Nazionale Antiveneni o con l'unità epatica.

Caffeina

Sintomi

I sintomi comuni includono ansia, nervosismo, irrequietezza, insonnia, eccitazione, spasmi muscolari, confusione, convulsioni. Con l'assunzione di quantità elevate di caffeina può comparire anche iperglicemia. I sintomi cardiaci includono tachicardia e aritmia cardiaca. Deve essere notato che affinché si verifichino sintomi clinicamente significativi di sovradosaggio da caffeina con questo prodotto, la quantità ingerita sarebbe associata a grave tossicità correlata al paracetamolo.

Gestione

I sintomi del sovradosaggio da caffeina vengono controllati riducendo o interrompendo l'assunzione di caffeina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; altri analgesici e antipiretici; analidi; paracetamolo, associazioni esclusi psicolettici.

Codice ATC: N02BE51

Paracetamolo

Effetto analgesico:

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato del tutto stabilito. Il paracetamolo può agire principalmente tramite inibizione della sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale e in misura minore attraverso un'azione periferica bloccando la generazione dolore-impulso. L'azione periferica può essere dovuta anche ad inibizione della sintesi delle prostaglandine o ad inibizione della sintesi o delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Effetto antipiretico:

Probabilmente il paracetamolo produce un effetto antipiretico agendo a livello centrale sul centro di regolazione del calore nell'ipotalamo per produrre vasodilatazione periferica che da luogo ad un aumentato flusso di sangue attraverso la pelle, a sudorazione e a perdita di calore. L'azione centrale implica probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

Caffeina

Effetto stimolante sul sistema nervoso centrale:

La caffeina stimola tutti i livelli del sistema nervoso centrale, anche se i suoi effetti corticali sono più lievi e di durata più breve rispetto a quelli delle anfetamine.

Effetto analgesico aggiuntivo:

La caffeina restringe i vasi sanguigni cerebrali con una conseguente riduzione del flusso sanguigno cerebrale e della tensione di ossigeno al cervello. Si ritiene che la caffeina contribuisca ad alleviare la cefalea fornendo un'insorgenza di azione più rapida e/o una maggiore riduzione del dolore con dosi analgesiche più basse.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Paracetamolo

Assorbimento ed eliminazione:

Il paracetamolo viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con concentrazioni plasmatiche massime che si verificano da 30 minuti circa fino a 2 ore dopo l'ingestione. Viene metabolizzato nel fegato ed escreto nelle urine principalmente come coniugati della glucuronide e del solfato. Meno del 5% viene escreto come paracetamolo immodificato. L'emivita di eliminazione varia da 1 a 4 ore circa. Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile alle concentrazioni terapeutiche abituali ma aumenta con l'aumentare delle concentrazioni.

In seguito al sovradosaggio di paracetamolo può verificarsi accumulo di un metabolita idrossilato minore solitamente prodotto in quantità molto piccole tramite le ossidasi a funzione mista nel fegato e solitamente detossificato da coniugazione con glutazione epatico, causando danno epatico.

Variazioni fisiopatologiche: insufficienza renale: nei casi di insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) l'eliminazione del paracetamolo e dei suoi metaboliti viene ritardata.

Caffeina

Assorbimento ed eliminazione

In seguito a somministrazione orale la caffeina viene assorbita rapidamente e viene ampiamente distribuita in tutto l'organismo. La caffeina viene metabolizzata quasi completamente tramite ossidazione, demetilazione e acetilazione e viene escreta nelle urine come acido 1-metilurico, 1-metilxantina, 7-metilxantina, 1,7-dimetilxantina (paraxantina), 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracile (AFMU) e altri metaboliti con solo l'1% che resta immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non esistono dati preclinici di rilevanza per il medico prescrittore oltre a quelli già riportati in altri paragrafi dell'RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Amido di mais pregelatinizzato
Povidone
Acido stearico

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare il blister nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/alluminio) confezionati in scatole di cartone.
Confezioni da 10, 12, 20, 24, 30, 48 o 50 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Galpharm Healthcare Limited
Hugh House, Upper Cliffe Road, Dodworth Business Park, Dodworth
Barnsley, South Yorkshire, S75 3SP
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO