

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Panadol Advance 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλη.

Έκδοχα με γνωστή δράση: νατριούχα μεθυλπαραϋδροξυβενζοϊκά (E219), νατριούχα αιθυλπαραϋδροξυβενζοϊκά (E215) και νατριούχα προπυλπαραϋδροξυβενζοϊκά (E217).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση ήπιας έως μέτριας εντάσεως άλγους, δυσμηνόρροια και ως αντιπυρετικό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Στα παιδιά και στους ενήλικες, η δοσολογία πρέπει να καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Για να αποφεύγεται ο κίνδυνος υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ακούσια υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατική βλάβη και θάνατο (βλ. 4.9 Υπερδοσολογία).**

Για ενήλικες και εφήβους άνω των 14 ετών, τα δισκία Panadol Advanced πρέπει να χορηγούνται σε δόσεις των 10-15 mg/kg κάθε 4 έως 6 ώρες έως μια μέγιστη συνολική ημερήσια δόση των 75 mg/kg/ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 γραμμάρια.

Πίνακας 1: Δοσολογία δισκίων Panadol Advance για ενήλικες με σωματικό βάρος ίσο ή μεγαλύτερο των 50 kg και εφήβους ηλικίας άνω των 14 ετών.

Panadol Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 500 mg	Δόση Παρακεταμόλης (mg)	Μέγιστος Αριθμός Δισκίων ανά Δόση	Ελάχιστο Διάστημα μεταξύ των δόσεων ¹ (ώρες)	Μέγιστη Ημερήσια Δόση (δισκία)
	500 mg	2	4 έως 6 ώρες	8 (4.000 mg)

Τα κατά προσέγγιση ηλικιακά εύρη σε σχέση με το σωματικό βάρος δίνονται για καθοδήγηση μόνο. Να χρησιμοποιείτε τις ηλικίες βάσει των πρότυπων τοπικών καμπυλών ανάπτυξης.

Μη χρησιμοποιείτε αυτά τα δισκία σε ενήλικες ή παιδιά κάτω των 50 kg. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την πρόσληψη μεγαλύτερης δόσης από τη συνιστώμενη δόση (υπερδοσολογία) και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ήπαρ.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Panadol Advance αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε από στόματος χορήγησης Panadol Advance πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

Κάθαρση Κρεατινίνης	Διάστημα μεταξύ των δόσεων
CL ≥ 50 mL/min	4 ώρες
CL 10-50 mL/min	6 ώρες
CL < 10 mL/min	8 ώρες

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, πρέπει να μειωθεί η δόση ή να παραταθεί το δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg/kg/ημέρα (να μην υπερβαίνουν τα 2 g/ημέρα) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ενηλίκων που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- χρόνιας ή αντιροπούμενης ενεργού ηπατοπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ήπια έως μέτρια ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
- συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία)
- χρόνιου αλκοολισμού
- χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλυταθειόνης)
- αφυδάτωσης.

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία

Ηλικιωμένοι

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 14 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος.

Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Μεταξύ των δόσεων να μεσολαβεί διάστημα 4 ωρών τουλάχιστον.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη ενεργός ηπατοπάθεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
-

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για την αποφυγή του κινδύνου υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα άλλα χορηγούμενα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και των μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο

Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις :

- Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία
- Ανεπάρκειας της αφυδρογόνωσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία).
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πηλημελούς θρέψης, σηψαιμίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας
- Σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6)
- Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης ή σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά απαιτείται προσοχή ώστε να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, θα πρέπει να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή.

Συνιστάται προσοχή όταν η φλουκλοξακιλλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιηθεί οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Μετά τη συγχορήγηση φλουκλοξακιλλίνης και παρακεταμόλης, συνιστάται στενή παρακολούθηση για τον εντοπισμό οξεοβασικών διαταραχών, συγκεκριμένα της HAGMA, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης για 5-οξοπρολίνη στα ούρα.

Τα έκδοχα νατριούχα μεθυλ-, νατριούχα αιθυλ- και νατριούχα προπυλ-παραϋδροξυβενζοϊκά (E219, E215, E217) μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς με καθυστέρηση).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η σαλικυλαμίδα ενδέχεται να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) της αποβολής της παρακεταμόλης. Η χολεστουραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης, ενώ η μετοκλοπραμίδα και η δομπεριδόνη αυξάνουν το ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης.

Πρέπει να εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπίνη κλπ) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες) καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Σε ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή μεταβολισμού της παρακεταμόλης μετά τη λήψη μεγάλων δόσεων και να αυξηθεί ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη μπορεί να προκαλέσει σχεδόν διπλάσια μείωση στην κάθαρση της παρακεταμόλης αναστέλλοντας τη σύζευξή της με το γλυκουρονικό οξύ. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της παρακεταμόλης όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με προβενεσίδη.

Σύγχρονη χορήγηση παρακεταμόλης με κουμαρίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά την περίοδο της ταυτόχρονης χρήσης καθώς και για μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με παρακεταμόλη.

Η παρακεταμόλη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.

Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης κατά την υπερδοσολογία.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινυτοΐνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινυτοΐνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας.

Χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών ή στεροειδών αντισυλληπτικών από το στόμα επηρεάζουν τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσουν την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας το μεταβολισμό πρώτης διόδου ή την αποβολή.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Η παρακεταμόλη μπορεί να δώσει ψευδή αποτελέσματα ουρικού οξέος στο αίμα με τη μέθοδο του φωσφοροβόλφραμικού οξέος και της γλυκόζης με τη μέθοδο οξειδάσης-υπεροξειδάσης.

Φλουκλοξακιλλίνη: Συνιστάται προσοχή όταν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοξακιλλίνη, καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA), ειδικότερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Οι έγκυες γυναίκες, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους προτού λάβουν παρακεταμόλη, όπως απαιτείται με τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Θηλασμός

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά όχι σε κλινικά σημαντικές ποσότητες στις συνιστώμενες δόσεις. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί, η παρακεταμόλη δεν αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Panadol δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από ιστορικά δεδομένα κλινικών μελετών είναι σπάνιες και από μικρό αριθμό ασθενών. Αντίστοιχα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εκτενή εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στις θεραπευτικές δόσεις – όπως αναφέρονται στην επισήμανση – και θεωρούνται σχετικές, παρατίθενται σε μορφή πίνακα παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εκτιμηθεί βάσει των αυθόρμητων αναφορών που ελήφθησαν από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία.

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Υπερευαισθησία	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχόσπασμος πιθανώς να εμφανιστεί σε ασθματικούς ασθενείς ευαίσθητους στην ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική δυσλειτουργία Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατική νέκρωση Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)	Μη γνωστής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική Φλυκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνησμός	Μη γνωστής Μη γνωστής Πολύ σπάνια Μη γνωστής Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Μη γνωστής

	Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη	Μη γνωστής Μη γνωστής
--	--	--------------------------

Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή υπνηλία, θρομβοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ναυτία, ξαφνική απώλεια βάρους, απώλεια όρεξης και ίκτερος.

Η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να είναι θανατηφόρες, όπως οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία της σοβαρής δερματικής αντίδρασης και η χρήση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο. Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα, συνήθως με ηπατική δυσλειτουργία και ηπατοτοξικότητα.

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακούσιας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η υπερδοσολογία με πρόσληψη μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης 7,5 g ή περισσότερο σε ενήλικες ή 140 mg/kg σωματικού βάρους σε παιδιά, προκαλεί κυτταρολυτική ηπατίτιδα, πιθανή να επάγει ολική και μη αναστρέψιμη νέκρωση, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και θάνατο.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος. Από την εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία με παρακεταμόλη, τα κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης μπορεί να εμφανισθούν συνήθως 24 έως 48 ώρες μετά τη λήψη, ενώ φθάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη. Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, γαλακτική αφυδρογονάση και παράταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες ακολούθως της πρόσληψης, που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται κατά την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται κάθε 24 ώρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ηπατικές τρανσαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 2 εβδομάδες με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του ήπατος. Εντούτοις, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος.

Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτιδα.

Υπάρχει κίνδυνος δηλητηρίασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού, σε ασθενείς με χρόνια πλημμελή θρέψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς ενζύμων. Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ιδιαίτερα σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θειοϋδρυλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται.

Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης, χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κάποιου βαθμού προστασία ακόμα και μετά από 16 ώρες.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο, ακόμα και αν απουσιάζουν τα συμπτώματα, διότι υπάρχει ο κίνδυνος καθυστερημένης ηπατικής βλάβης.

Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από της λήψεως απομακρύνει από το στόμαχο τα υπολείμματα του φαρμάκου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότου αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg Β.Σ. για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg Β.Σ. για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πάρτε δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της παρακεταμόλης στο πλάσμα, όσο το δυνατόν συντομότερα.

Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς το χρόνο από της λήψεως (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιδότου χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από τη γραμμή κινδύνου. Γενικώς θεωρείται ότι η εφάπαξ λήψη άνω των 10 g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικώς έκδηλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/κ.εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγησή της αρχίζει εντός 8 ωρών από της λήψεως, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη.

Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg ΒΣ σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.

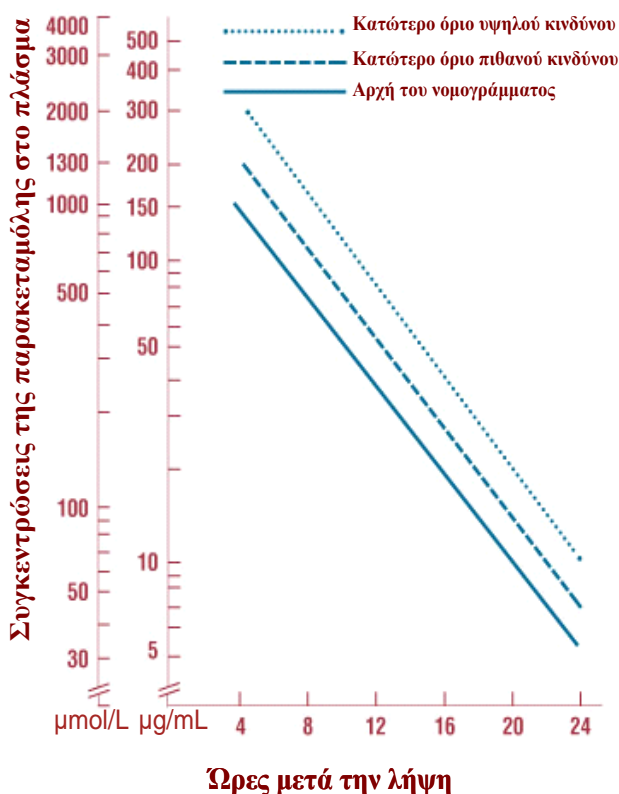
Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

Από του στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg Β.Σ. και εν συνεχεία 70 mg/kg Β.Σ. κάθε 4 ώρες για 17 φορές.

Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά τη λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από του στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές.

Εάν τα εν τω μεταξύ μετρηθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότου.

Η αποτυχία της αγωγής με αντίδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1.

Κατά RUMACK-MATTHEW νομόγραμμα προσδιορισμού του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα. **Ισχύει μόνο για εφάπαξ λήψη παρακεταμόλης.** Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από την συνεχή γραμμή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, κωδικός ATC: N02BE01

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά στερείται των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ασθενείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ασθενής αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι πιο αποτελεσματική κατά των ενζύμων του κεντρικού νευρικού συστήματος από αυτά της περιφέρειας. Η αντιπυρετική της δράση οφείλεται σε άμεση επίδραση στα υποθαλαμικά θερμορυθμιστικά κέντρα. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της δεν είναι γνωστός και μπορεί να σχετίζεται με κεντρικές και περιφερικές δράσεις.

Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αντίθεση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η απουσία αναστολής της περιφερικής προσταγλανδίνης προσδίδει σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως η διατήρηση των προσταγλανδινών που προστατεύουν το εσωτερικό του γαστρεντερικού σωλήνα. Επομένως, η παρακεταμόλη είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για ασθενείς με ιστορικό νόσου ή για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή στην οποία η αναστολή της περιφερικής προσταγλανδίνης δε θα ήταν επιθυμητή (όπως, για παράδειγμα, ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας στο γαστρεντερικό ή ηλικιωμένοι).

Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 10-60 λεπτά μετά την από του στόματος πρόσληψη..

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Στους ενήλικες, ο όγκος κατανομής της παρακεταμόλης είναι περίπου 1 έως 2 L/kg και στα παιδιά κυμαίνεται από 0,7 έως 1,0 L/kg. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα, στο πλάσμα και στον σίελο είναι συγκρίσιμες. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 µg/mL. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμά της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις.

Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μικρή.

Βιομετασχηματισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτοϋρικό οξύ.

Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θεικών ενώσεων, με τη μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα.

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορέννυται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.

Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλής-λειτουργίας οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένος με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη.

Η μέση τιμή του χρόνου ημιζωής κατά την απέκκριση είναι 1-4 ώρες.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της παρακεταμόλης αποβάλλονται κυρίως με τα ούρα. Στους ενήλικες, το 90% της προσληφθείσας δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονίδια (κατά προσέγγιση 60%) και ως θειικά παράγωγα σύζευξης (κατά προσέγγιση 30%). Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης <10 mL/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.

Για το γλυκουρονίδιο και τα θειικά παράγωγα σύζευξης, ο ρυθμός αποβολής είναι βραδύτερος σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε χορήγησης είναι 6 ή 8 ώρες, όταν χορηγείται παρακεταμόλη σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα το μεταβολισμό της παρακεταμόλης. Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για τη χρήση της παρακεταμόλης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή ηπατική νόσο.

Ορισμένες κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει ένα μετρίως επηρεασμένο μεταβολισμό της παρακεταμόλης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων της αλκοολικής κίρρωσης, όπως φαίνεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις παρακεταμόλης στο πλάσμα

και τον μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής. Στις αναφορές αυτές, ο αυξημένος χρόνος ημιζωής της παρακεταμόλης στο πλάσμα συσχετίστηκε με τη μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της παρακεταμόλης στο ήπαρ. Κατά συνέπεια, η παρακεταμόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται όταν υπάρχει μη αντιρροπούμενη ενεργή νόσος, ιδιαίτερα αλκοολική ηπατίτιδα, εξαιτίας της επαγωγής του CYP 2E1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό του ηπατοτοξικού μεταβολίτη της παρακεταμόλης.

Ηλικιωμένα άτομα

Η φαρμακοκινητική, η δυνατότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλικιωμένα άτομα. Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσης για αυτόν τον πληθυσμό.

Νεογνά, βρέφη και παιδιά

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της παρακεταμόλης που παρατηρήθηκαν σε βρέφη και παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες, εκτός από την ημιπερίοδο ζωής πλάσματος, που είναι λίγο βραχύτερη (περίπου 2 ώρες) από εκείνη των ενηλίκων. Στα νεογνά, η ημιπερίοδος ζωής είναι μεγαλύτερη από εκείνη των βρεφών (περίπου 3,5 ώρες).

Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 10 ετών απεκκρίνουν σημαντικά λιγότερα γλυκουρονίδια και περισσότερα συζευγμένα θειικά σε σχέση με τους ενήλικες. Η συνολική απέκκριση της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της είναι η ίδια για όλες τις ηλικίες.

Τα δισκία παρακεταμόλης Panadol Advance περιέχουν ένα σύστημα αποσάθρωσης το οποίο επιταχύνει τη διαλυτοποίηση του δισκίου σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης.

Σπινθηρογραφικά στοιχεία στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι τα δισκία παρακεταμόλης Panadol Advance γενικά αρχίζουν να αποσαθρώνονται στο στομάχι εντός 5 λεπτών μετά τη χορήγηση. Στοιχεία φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι η παρακεταμόλη μπορεί γενικά να εντοπιστεί στο πλάσμα εντός 10 λεπτών.

Στοιχεία φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι η πρόωμη απορρόφηση της παρακεταμόλης (κλάσμα δόσης πάνω από τα πρώτα 60 λεπτά) είναι 32% μεγαλύτερη από τα δισκία παρακεταμόλης Panadol Advance σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης ($p < 0,0001$). Επίσης υπάρχει μικρότερη μεταβλητότητα της πρόωμης απορρόφησης της παρακεταμόλης από άτομο σε άτομο αλλά και στο ίδιο το άτομο ($p < 0,0001$) από τα δισκία παρακεταμόλης Panadol Advance σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης.

Στοιχεία φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι με το Panadol Advance επιτυγχάνεται ταχύτερα η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (4-7 $\mu\text{g/ml}$) κατά 25% τουλάχιστον, σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης σε κατάσταση νηστείας και σε κατάσταση σίτισης ($p < 0,01$).

Το συνολικό εύρος της απορρόφησης της παρακεταμόλης από τα δισκία Panadol Advance είναι ισοδύναμο με εκείνο από τα κοινά δισκία παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις της παρακεταμόλης στη διαίτα αρουραίων και ποντικών σε 0, 600, 3000 και 6000 ppm επί 2 έτη. Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσης της παρακεταμόλης σε αρσενικούς αρουραίους καθώς και σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς. Διφορούμενες ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σημειώθηκαν σε θηλυκούς αρουραίους λόγω αυξημένης επίπτωσης μονοπύρηνης κυτταρικής λευχαιμίας.

Η συγκριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη γονοτοξική και καρκινογόνο δράση της παρακεταμόλης έδειξε ότι οι γονοτοξικές επιδράσεις της παρακεταμόλης εμφανίζονται μόνο σε δοσολογίες άνω του συνιστώμενου εύρους, με αποτέλεσμα σοβαρές τοξικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της έντονης τοξικότητας στο ήπαρ και το μυελό των οστών. Στις θεραπευτικές δόσεις της παρακεταμόλης δεν υπερβαίνεται το όριο για την πρόκληση γονοτοξικότητας. Οι μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν δυναμικό καρκινογένεσης σε μη ηπατοτοξικά επίπεδα δοσολογίας. Έχουν

παρατηρηθεί ογκογόνες επιδράσεις της παρακεταμόλης σε παλαιότερες μελέτες, μόνον μετά από χορήγηση πολύ υψηλών, κυτταροτοξικών δόσεων.

Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυόντων αποδεκτών προτύπων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου: προζελατινοποιημένο άμυλο, ανθρακικό ασβέστιο, αλγινικό οξύ, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη (K-25), στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, κεκαθαμένο ύδωρ, παραϋδροξυβενζοϊκά [νατριούχα μεθυλπαραϋδροξυβενζοϊκά (E219), νατριούχα αιθυλπαραϋδροξυβενζοϊκά (E215) και νατριούχα προπυλπαραϋδροξυβενζοϊκά (E217)].

Επικάλυψη: Opadry λευκό (YS-1-7003), κεριά καρναούβης, ενέσιμο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης..

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει ανθεκτικές στα παιδιά κυψέλες αποτελούμενες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) πάχους 250μm οι οποίες καλύπτονται με φύλλο δύο στρώσεων από αλουμίνιο πάχους 20μm και από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) πάχους 8μm.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GLAXOSMITHKLINE ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. GSK CH ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.,

Λεωφ. Κηφισίας 274,
152 32 Χαλάνδρι,
Τηλ.: 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29439/16/23-3-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαρτίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Panadol 500 mg αναβράζοντα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 50 mg σορβιτόλη (E420) και 427 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αναβράζον δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση ήπιας έως μέτριας εντάσεως άλγους, δυσμηνόρροια και ως αντιπυρετικό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία:

Στα παιδιά και στους ενήλικες, η δοσολογία πρέπει να καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Για να αποφεύγεται ο κίνδυνος υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ακούσια υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατική βλάβη και θάνατο (βλ. 4.9 Υπερδοσολογία).**

Για ενήλικες και εφήβους άνω των 14 ετών, τα αναβράζοντα δισκία Panadol πρέπει να χορηγούνται σε δόσεις των 10-15 mg/kg κάθε 4 έως 6 ώρες έως μία μέγιστη συνολική ημερήσια δόση των 75 mg/kg/ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 γραμμάρια.

Πίνακας 1: Δοσολογία αναβραζόντων δισκίων Panadol για ενήλικες με σωματικό βάρος ίσο ή μεγαλύτερο των 50 kg και εφήβους ηλικίας άνω των 14 ετών.

Panadol 500 mg αναβράζον δισκίο	Δόση Παρακεταμόλης (mg)	Μέγιστος Αριθμός Δισκίων ανά Δόση	Ελάχιστο Διάστημα	Μέγιστη Ημερήσια Δόση (δισκία)
---------------------------------	-------------------------	-----------------------------------	-------------------	--------------------------------

			μεταξύ των δόσεων¹ (ώρες)	
	500 mg	2	4 έως 6 ώρες	8 (4.000 mg)

Τα κατά προσέγγιση ηλικιακά εύρη σε σχέση με το σωματικό βάρος δίνονται για καθοδήγηση μόνο. Να χρησιμοποιείτε τις ηλικίες βάσει των πρότυπων τοπικών καμπυλών ανάπτυξης.

Μη χρησιμοποιείτε αυτά τα δισκία σε ενήλικες ή παιδιά κάτω των 50 kg. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την πρόσληψη μεγαλύτερης δόσης από τη συνιστώμενη δόση (υπερδοσολογία) και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ήπαρ.

Για παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω για τα αναβράζοντα δισκία να ακολουθείται η δοσολογία του πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοσολογία αναβράζοντων δισκίων Panadol 500 mg για παιδιά ηλικίας από 10 ετών και άνω.

Σωματικό Βάρος (kg)	Ηλικία κατά Προσέγγιση (έτη)*	Δόση Παρακεταμόλης (mg)	Μέγιστος Αριθμός Αναβράζοντων Δισκίων ανά Δόση	Ελάχιστο Διάστημα μεταξύ των δόσεων (ώρες)	Μέγιστη Ημερήσια Δόση (δισκία)
27 έως < 40	10 έως < 11	500	1	6	4 (2.000 mg)
40 έως < 50	11 έως < 12	500	1	4	6 (3.000 mg)
≥ 50	12 έως ≤ 14	500	1	4 έως 6	6 (3.000 mg)

* Τα κατά προσέγγιση ηλικιακά εύρη σε σχέση με το σωματικό βάρος δίνονται για καθοδήγηση μόνο. Να χρησιμοποιείτε τις ηλικίες βάσει των πρότυπων τοπικών καμπυλών ανάπτυξης.

Για παιδιά κάτω των 10 ετών κυκλοφορούν το Panadol πόσιμο εναιώρημα 120mg/5mL και το Panadol υπόθετα 250mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Panadol αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε από στόματος χορήγησης Panadol πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

Κάθαρση Κρεατινίνης	Διάστημα μεταξύ των δόσεων
CL \geq 50 mL/min	4 ώρες
CL 10-50 mL/min	6 ώρες
CL < 10 mL/min	8 ώρες

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, πρέπει να μειωθεί η δόση ή να παραταθεί το δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg/kg/ημέρα (να μην υπερβαίνονται τα 2 g/ημέρα) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ενηλίκων που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- χρόνιας ή αντιρροπούμενης ενεργού ηπατοπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ήπια έως μέτρια ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
- συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία)
- χρόνιου αλκοολισμού
- χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλυταθειόνης)
- αφυδάτωσης.

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία

Ηλικιωμένοι

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 10 ετών.

Μέγιστη διάρκεια συνεχούς χρήσης στα παιδιά χωρίς τη συμβουλή γιατρού: 3 ημέρες.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος.

Μη μασάτε ή καταπίνετε τα αναβράζοντα δισκία, πρέπει να διαλύονται σε ένα ποτήρι νερό πριν από τη λήψη. Τα αναβράζοντα δισκία πρέπει να διαλύονται σε τουλάχιστον μισό ποτήρι νερό.

Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Μεταξύ των λήψεων να μεσολαβεί διάστημα 4 ωρών τουλάχιστον.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη ενεργός ηπατοπάθεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
- Σε νεφρικές λιθιάσεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για την αποφυγή του κινδύνου υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα άλλα χορηγούμενα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και των μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν

παρακεταμόλη (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο. Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις:

- Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία
- Ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία).
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πλημμελούς θρέψης, σηψαιμίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας
- Σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6)
- Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης ή σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά απαιτείται προσοχή ώστε να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης, η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης.

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 50 mg σορβιτόλη (E420). Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 427 mg νατρίου, που ισοδυναμεί με 21,35% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 170% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Το αναβράζον δισκίο Panadol 500 mg θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από όσους ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, θα πρέπει να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η σαλικυλαμίδα ενδέχεται να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) της αποβολής της παρακεταμόλης. Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης, ενώ η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη αυξάνουν το ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης.

Πρέπει να εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπίνη κλπ) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες) καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Σε ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή μεταβολισμού της παρακεταμόλης μετά τη λήψη μεγάλων δόσεων και να αυξηθεί ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη μπορεί να προκαλέσει σχεδόν διπλάσια μείωση στην κάθαρση της παρακεταμόλης αναστέλλοντας τη σύζευξή της με το γλυκουρονικό οξύ. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της παρακεταμόλης όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με προβενεσίδη. Σύγχρονη χορήγηση παρακεταμόλης με κουμαρίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά την περίοδο της ταυτόχρονης χρήσης καθώς και για μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με παρακεταμόλη.

Η παρακεταμόλη μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.

Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης κατά την υπερδοσολογία.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινυτοΐνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινυτοΐνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας.

Η χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών ή στεροειδών αντισυλληπτικών από το στόμα επηρεάζει τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσει την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας το μεταβολισμό πρώτης διόδου ή την αποβολή.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Η παρακεταμόλη μπορεί να δώσει ψευδή αποτελέσματα ουρικού οξέος στο αίμα με τη μέθοδο του φωσφοροβολφραμικού οξέος και της γλυκόζης με τη μέθοδο οξειδάσης - υπεροξειδάσης.

Φλουκλοξακιλλίνη: Συνιστάται προσοχή όταν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοξακιλλίνη, καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA), ειδικότερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Οι έγκυες γυναίκες, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να συμβουλευούνται το γιατρό τους προτού λάβουν παρακεταμόλη, όπως απαιτείται με τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Θηλασμός

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά όχι σε κλινικά σημαντικές ποσότητες στις συνιστώμενες δόσεις. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί, η παρακεταμόλη δεν αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Panadol δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από ιστορικά δεδομένα κλινικών μελετών με μικρό αριθμό ασθενών είναι σπάνιες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εκτενή εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στις θεραπευτικές δόσεις – όπως αναφέρονται στην επισήμανση – και θεωρούνται ότι σχετίζονται με αυτό παρατίθενται σε μορφή πίνακα παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εκτιμηθεί βάσει των αυθόρμητων αναφορών που ελήφθησαν από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία.

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Υπερευαισθησία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχόσπασμος πιθανώς να εμφανιστεί σε ασθματικούς ασθενείς ευαίσθητους στην ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική δυσλειτουργία Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατική νέκρωση Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)	Μη γνωστής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική Φλυκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνησμός	Μη γνωστής Μη γνωστής Πολύ σπάνια Μη γνωστής Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη	Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής

Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή υπνηλία, θρομβοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ναυτία, ξαφνική απώλεια βάρους, απώλεια όρεξης και ίκτερος. Η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να είναι θανατηφόρες, όπως οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία της σοβαρής δερματικής αντίδρασης και η χρήση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο. Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα, συνήθως με ηπατική δυσλειτουργία και ηπατοτοξικότητα.

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακούσιας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η υπερδοσολογία με πρόσληψη μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης 7,5 g ή περισσότερο σε ενήλικες ή 140 mg/kg σωματικού βάρους σε παιδιά, προκαλεί κυτταρολυτική ηπατίτιδα, πιθανή να επάγει ολική και μη αναστρέψιμη νέκρωση, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε κόμα και θάνατο.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος. Από την εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία με παρακεταμόλη, τα κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης μπορεί να εμφανισθούν συνήθως 24 έως 48 ώρες μετά τη λήψη, ενώ φθάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη. Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κόμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, γαλακτική αφυδρογονάση και παράταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες ακολούθως της πρόσληψης, που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται κατά την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται κάθε 24 ώρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ηπατικές τρανσαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 2 εβδομάδες με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του ήπατος. Εντούτοις, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος.

Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτιδα.

Υπάρχει κίνδυνος δηλητηρίασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού, σε ασθενείς με χρόνια πλημμελή θρέψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς ενζύμων. Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ιδιαίτερα σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θειοϋδρλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται.

Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κάποιου βαθμού προστασία ακόμα και μετά από 16 ώρες.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο, ακόμα και αν απουσιάζουν τα συμπτώματα, διότι υπάρχει ο κίνδυνος καθυστερημένης ηπατικής βλάβης. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από τη λήψη απομακρύνει από το στόμαχο τα υπολείμματα του φαρμάκου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότου αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg ΒΣ για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg ΒΣ για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πάρτε δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της παρακεταμόλης στο πλάσμα, όσο το δυνατόν συντομότερα.

Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά την λήψη και μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς το χρόνο από τη λήψη (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιδότου χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από τη γραμμή κινδύνου. Γενικώς θεωρείται ότι η εφάπαξ λήψη άνω των 10g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικώς έκδηλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/κ.εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από το στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγησή της αρχίζει εντός 8 ωρών από τη λήψη, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη.

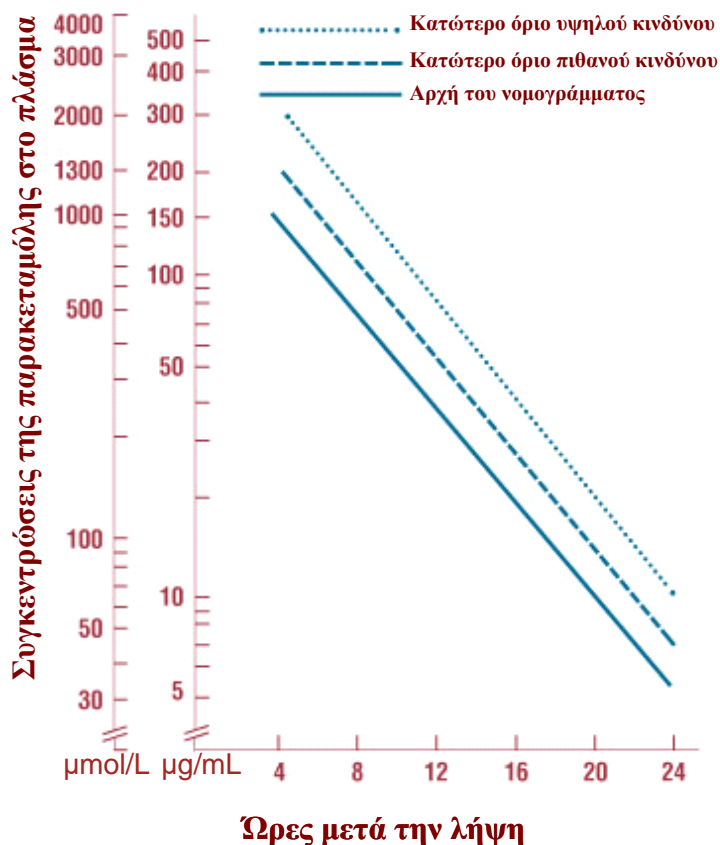
Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg ΒΣ διαλυμένα σε 200 κ.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15 - 20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg ΒΣ σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg ΒΣ σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.

Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιϊσταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

Από του στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg ΒΣ και εν συνεχεία 70 mg/kg ΒΣ κάθε 4 ώρες για 17 φορές (συνολική διάρκεια θεραπείας: 72 ώρες).

Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά τη λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από του στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές. Εάν τα εν τω μεταξύ μετρηθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότου.

Η αποτυχία της αγωγής με αντίδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1.

Κατά RUMACK MATTHEW νομόγραμμα προσδιορισμού του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα. **Ισχύει μόνο για εφάπαξ λήψη παρακεταμόλης.** Για άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από την συνεχή γραμμή.

Η υψηλή δόση διττανθρακικού νατρίου αναμένεται να οδηγήσει σε γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ερυνγές και ναυτία. Επιπλέον, οι υψηλές δόσεις διττανθρακικού νατρίου μπορεί να προκαλέσουν υπερνατρίαemia. Σε αυτήν την περίπτωση, θα πρέπει να ακολουθήσει ανάλογη θεραπεία για να ρυθμιστούν οι ηλεκτρολύτες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, κωδικός ATC: N02BE01

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά στερείται των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ασθενείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ασθενής αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι πιο αποτελεσματική κατά των ενζύμων του κεντρικού νευρικού συστήματος από αυτά της περιφέρειας. Η αντιπυρετική της δράση οφείλεται σε άμεση επίδραση στα υποθαλαμικά θερμορυθμιστικά κέντρα. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της δεν είναι γνωστός και μπορεί να σχετίζεται με κεντρικές και περιφερικές δράσεις.

Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αντίθεση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η απουσία

αναστολής της περιφερικής προσταγλανδίνης προσδίδει σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως η διατήρηση των προσταγλανδινών που προστατεύουν το εσωτερικό του γαστρεντερικού σωλήνα. Επομένως, η παρακεταμόλη είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για ασθενείς με ιστορικό νόσου ή για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή στην οποία η αναστολή της περιφερικής προσταγλανδίνης δε θα ήταν επιθυμητή (όπως, για παράδειγμα, ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας στο γαστρεντερικό ή ηλικιωμένοι).

Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

Το διττανθρακικό νάτριο δεν έχει γνωστή αναλγητική δράση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 10 - 60 λεπτά μετά την από του στόματος πρόσληψη.

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Στους ενήλικες, ο όγκος κατανομής της παρακεταμόλης είναι περίπου 1 έως 2 L/kg και στα παιδιά κυμαίνεται από 0,7 έως 1,0 L/kg. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα, στο πλάσμα και στον σίελο είναι συγκρίσιμες. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 µg/mL. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμά της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις.

Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μικρή.

Βιομετασχηματισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτοϋρικό οξύ.

Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θεικών ενώσεων, με τη μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα.

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορέννυται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές. Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλής-λειτουργίας οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένος με μερκαπτοπυρίνη και κυστεΐνη.

Η μέση τιμή του χρόνου ημιζωής κατά την απέκκριση είναι 1-4 ώρες.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της παρακεταμόλης αποβάλλονται κυρίως με τα ούρα. Στους ενήλικες, το 90% της προσληφθείσας δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονίδια (κατά προσέγγιση 60%) και ως θειικά παράγωγα σύζευξης (κατά προσέγγιση 30%).

Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης <10 mL/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.

Για το γλυκουρονίδιο και τα θεϊκά παράγωγα σύζευξης, ο ρυθμός αποβολής είναι βραδύτερος σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε χορήγησης είναι 6 ή 8 ώρες, όταν χορηγείται παρακεταμόλη σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα το μεταβολισμό της παρακεταμόλης. Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για τη χρήση της παρακεταμόλης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή ηπατική νόσο.

Ορισμένες κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει ένα μετρίως επηρεασμένο μεταβολισμό της παρακεταμόλης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων της αλκοολικής κίρρωσης, όπως φαίνεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις παρακεταμόλης στο πλάσμα και τον μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής. Στις αναφορές αυτές, ο αυξημένος χρόνος ημιζωής της παρακεταμόλης στο πλάσμα συσχετίστηκε με τη μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της παρακεταμόλης στο ήπαρ. Κατά συνέπεια, η παρακεταμόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται όταν υπάρχει μη αντιρροπούμενη ενεργή νόσος, ιδιαίτερα αλκοολική ηπατίτιδα, εξαιτίας της επαγωγής του CYP 2E1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό του ηπατοτοξικού μεταβολίτη της παρακεταμόλης.

Ηλικιωμένα άτομα

Η φαρμακοκινητική, η δυνατότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλικιωμένα άτομα. Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσης για αυτόν τον πληθυσμό.

Νεογνά, βρέφη και παιδιά

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της παρακεταμόλης που παρατηρήθηκαν σε βρέφη και παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες, εκτός από την ημιπερίοδο ζωής πλάσματος, που είναι λίγο βραχύτερη (περίπου 2 ώρες) από εκείνη των ενηλίκων. Στα νεογνά, η ημιπερίοδος ζωής είναι μεγαλύτερη από εκείνη των βρεφών (περίπου 3,5 ώρες).

Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 10 ετών απεκκρίνουν σημαντικά λιγότερα γλυκουρονίδια και περισσότερα συζευγμένα θεϊκά σε σχέση με τους ενήλικες. Η συνολική απέκκριση της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της είναι η ίδια για όλες τις ηλικίες.

Σε φαρμακοκινητική μελέτη εθελοντών, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό επιτεύχθηκε μετά από 20 λεπτά (διάμεσος t_{max}) σε κατάσταση νηστείας και ήταν σημαντικά ταχύτερη από τα κοινά δισκία παρακεταμόλης ($p = 0,007$). Ο ρυθμός απορρόφησης κατά τα πρώτα 20 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης ($AUC_{0-20 \text{ λεπτά}}$) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη των κοινών δισκίων παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης ($p = 0,0028$). Η έκταση της απορρόφησης (AUC_{0-inf}) είναι ισοδύναμη με εκείνη των κοινών δισκίων παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης σε κατάσταση νηστείας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις της παρακεταμόλης στη διαίτα αρουραίων και ποντικών σε 0, 600, 3000 και 6000 ppm επί 2 έτη. Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσης της παρακεταμόλης σε αρσενικούς αρουραίους καθώς και σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς. Διφορούμενες ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σημειώθηκαν σε θηλυκούς αρουραίους λόγω αυξημένης επίπτωσης μονοπύρνης κυτταρικής λευχαιμίας.

Η συγκριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη γονοτοξική και καρκινογόνο δράση της παρακεταμόλης έδειξε ότι οι γονοτοξικές επιδράσεις της παρακεταμόλης εμφανίζονται μόνο σε δοσολογίες άνω του συνιστώμενου εύρους, με αποτέλεσμα σοβαρές τοξικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της έντονης τοξικότητας στο ήπαρ και το μυελό των οστών. Στις θεραπευτικές δόσεις της παρακεταμόλης δεν υπερβαίνεται το όριο για την πρόκληση γονοτοξικότητας. Οι μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν δυναμικό καρκινογένεσης σε μη ηπατοτοξικά επίπεδα δοσολογίας. Έχουν παρατηρηθεί ογκογόνες επιδράσεις της παρακεταμόλης σε παλαιότερες μελέτες, μόνον μετά από χορήγηση πολύ υψηλών, κυτταροτοξικών δόσεων.

Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυόντων αποδεκτών προτύπων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διττανθρακικό νάτριο,
Σορβιτόλη,
Νατριούχος σακχαρίνη,
Λαουρυλοθειικό νάτριο,
Κιτρικό οξύ,
Ανυδρο ανθρακικό νάτριο,
Πολυβιδόνη,
Διμεθικόνη ενεργοποιημένη
Κεκαθαρμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 12 ή 16 αναβράζοντα δισκία σε FOIST.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GLAXOSMITHKLINE ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. GSK CH ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.,

Λεωφ. Κηφισίας 274,

152 32 Χαλάνδρι,

Τηλ.: 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

39349/9-9-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιουνίου 1994

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Σεπτεμβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10 Σεπτεμβρίου 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Panadol Extra 500 mg/65 mg αναβράζοντα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 500mg παρακεταμόλης και 65mg καφεΐνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420) και 427 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αναβράζον δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Panadol Extra χρησιμοποιείται για την αποτελεσματική ανακούφιση του πόνου ιδιαίτερα στον πονοκέφαλο και τις ημικρανίες.

Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον πονόδοντο, τον πονόλαιμο, τη δυσμηνόρροια, σε διάφορους άλλους πόνους όπως μυαλγίες, αρθραλγίες, νευραλγίες καθώς επίσης και για τη μείωση του πυρετού.

Το Panadol Extra ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων), παιδιά και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω: 1 ή 2 αναβράζοντα δισκία, 3 ως 4 φορές την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Panadol Extra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Panadol Extra αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε από στόματος χορήγησης Panadol Extra πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

Κάθαρση Κρεατινίνης	Διάστημα μεταξύ των δόσεων
CL ≥ 50 mL/min	4 ώρες
CL 10-50 mL/min	6 ώρες
CL < 10 mL/min	8 ώρες

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, πρέπει να μειωθεί η δόση ή να παραταθεί το δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg/kg/ημέρα (να μην υπερβαίνουν τα 2 g/ημέρα) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ενηλίκων που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- χρόνιας ή αντιρροπούμενης ενεργού ηπατοπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ήπια έως μέτρια ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
- συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία)
- χρόνιου αλκοολισμού
- χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- αφυδάτωσης

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία

Ηλικιωμένοι

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 8 δισκία (4.000 mg παρακεταμόλης/520 mg καφεΐνης).

Μεταξύ των λήψεων να μεσολαβεί ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα 4 ωρών.

Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Τα αναβράζοντα δισκία να διαλύονται μέσα σε ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη, στην καφεΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη ενεργός ηπατοπάθεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
- Σε νεφρικές λιθιάσεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για την αποφυγή του κινδύνου υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα άλλα χορηγούμενα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και των μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο.

Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις :

- Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία
- Ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία).
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πλημμελούς θρέψης, σηψαιμίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας
- Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης ή σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης, η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της μεταβολικής οξέωσης.

Συνιστάται προσοχή όταν η φλουκλοξακιλλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιηθεί οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Μετά τη συγχορήγηση φλουκλοξακιλλίνης και παρακεταμόλης, συνιστάται στενή παρακολούθηση για τον εντοπισμό οξεοβασικών διαταραχών, συγκεκριμένα της HAGMA, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης για 5-οξοπρολίνη στα ούρα.

Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων ευαισθησίας η χορήγηση του προϊόντος θα πρέπει να διακοπεί. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να ζητείται επειγόντως ιατρική βοήθεια.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν θα πρέπει να ζητείται η γνώμη του γιατρού.

Κατά τη διάρκεια λήψης του Panadol Extra θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική κατανάλωση ποτών που περιέχουν καφεΐνη, όπως καφές, τσάι ή μερικά αναψυκτικά, διότι μπορεί να προκληθεί νευρικότητα, ευερεθιστότητα και αϋπνία.

Επιστάται η προσοχή των αθλητών στο γεγονός ότι το ιδιοσκεύασμα αυτό περιέχει καφεΐνη, η οποία μπορεί να δώσει θετική αντίδραση στον έλεγχο αντιντοπαρίσματος.

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 427 mg νατρίου, που ισοδυναμεί με 21,35% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Η μέγιστη ημερήσια δόση νατρίου αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 170% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Το αναβράζον δισκίο Panadol 500 mg θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από όσους ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 50mg σορβιτόλης (E420). Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών εκτός εάν το συνιστά ο γιατρός.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Παρακεταμόλη

Η σαλικυλαμίδα ενδέχεται να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) της αποβολής της παρακεταμόλης. Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης που είναι το κύριο δραστικό συστατικό του Panadol Extra, ενώ η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη αυξάνουν το ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης. Πρέπει να επιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπίνη κλπ) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες) καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος της ηπατικής βλάβης.

Σε ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή μεταβολισμού της παρακεταμόλης μετά τη λήψη μεγάλων δόσεων και να αυξηθεί ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη μπορεί να προκαλέσει σχεδόν διπλάσια μείωση στην κάθαρση της παρακεταμόλης αναστέλλοντας τη σύζευξή της με το γλυκουρονικό οξύ. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της παρακεταμόλης όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με προβενεσίδη.

Σύγχρονη χορήγηση παρακεταμόλης με κουμαρίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά την περίοδο της ταυτόχρονης χρήσης καθώς και για μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με παρακεταμόλη.

Η παρακεταμόλη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.

Η χρόνια χρήση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινυτοΐνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινυτοΐνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας.

Χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών ή στεροειδών αντισυλληπτικών από το στόμα επηρεάζουν τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσουν την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας το μεταβολισμό πρώτης διόδου ή την αποβολή.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Η παρακεταμόλη μπορεί να δώσει ψευδή αποτελέσματα ουρικού οξέος στο αίμα με τη μέθοδο του φωσφοροβολφραμικού οξέος και της γλυκόζης με τη μέθοδο οξειδάσης-υπεροξειδάσης.

Φλουκλοξακιλλίνη: Συνιστάται προσοχή όταν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοξακιλλίνη, καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA), ειδικότερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Καφεΐνη

Η καφεΐνη μπορεί να αυξήσει την αποβολή του λιθίου από το σώμα. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δε συνιστάται η χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Παρακεταμόλη

Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους προτού λάβουν παρακεταμόλη, όπως απαιτείται με τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και η μικρότερη διάρκεια θεραπείας.

Καφεΐνη

Η χρήση καφεΐνης δε συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου αυθόρμητης αποβολής που σχετίζεται με την κατανάλωση καφεΐνης.

Θηλασμός

Δε συνιστάται η χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά όχι σε κλινικά σημαντική ποσότητα στις συνιστώμενες δόσεις.

Καφεΐνη

Η καφεΐνη στο μητρικό γάλα μπορεί να έχει διεγερτική επίδραση σε βρέφη που θηλάζουν, ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική τοξικότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Panadol Extra δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από ιστορικά δεδομένα κλινικών μελετών είναι σπάνιες και από μικρό αριθμό ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εκτενή εμπειρία μετά την κυκλοφορία στις θεραπευτικές δόσεις – όπως αναφέρονται στην επισήμανση – και θεωρούνται σχετικές παρατίθενται σε μορφή πίνακα παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εκτιμηθεί βάσει των αυθόρμητων αναφορών που ελήφθησαν από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία.

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Παρακεταμόλη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Υπερευαισθησία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχόσπασμος σε ασθενείς ευαίσθητους στην ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ.	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική δυσλειτουργία Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατική νέκρωση Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)	Μη γνωστής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική Φλυκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνησμός	Μη γνωστής Μη γνωστής Πολύ σπάνια Μη γνωστής Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη	Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Καφεΐνη		
Διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία	Μη γνωστής
Διαταραχές του καρδιακού συστήματος	Αίσθημα παλμών	Μη γνωστής
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία, ανησυχία, άγχος και ευερεθιστότητα, νευρικότητα	Μη γνωστής

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρικά ενοχλήματα	Μη γνωστής
Όταν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα παρακεταμόλης – καφεΐνης συνδυάζεται με την πρόσληψη καφεΐνης μέσω της διατροφής, η επακόλουθη υψηλότερη δόση καφεΐνης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την καφεΐνη.		

Σπανίως ή μετά από λήψη μεγάλων δόσεων έχουν αναφερθεί ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση ή καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), θρομβοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ναυτία, ξαφνική απώλεια βάρους, απώλεια όρεξης και ίκτερος.

Η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να είναι θανατηφόρες, όπως οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία της σοβαρής δερματικής αντίδρασης και η χρήση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Παρακεταμόλη

Όταν ληφθεί υπερβολική δόση παρακεταμόλης μπορεί να προκληθεί ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο. Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα, συνήθως με ηπατική δυσλειτουργία και ηπατοτοξικότητα.

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακούσιας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η υπερδοσολογία με πρόσληψη μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης 7,5 g ή περισσότερο σε ενήλικες ή 140 mg/kg σωματικού βάρους σε παιδιά, προκαλεί κυτταρολυτική ηπατίτιδα, πιθανή να επάγει ολική και μη αναστρέψιμη νέκρωση, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και θάνατο.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα.

Περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος, ζάλη, σύγχυση, πτώση της πίεσεως, αρρυθμίες και ίκτερο. Παρ' ότι η ηπατική βλάβη αναπτύσσεται μέσα στις πρώτες 12 ώρες από τη λήψη, τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν μετά από 24 έως 48 ώρες, ενώ φτάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη. Παρά την έλλειψη συμπτωμάτων, οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται αμέσως στο νοσοκομείο για άμεση ιατρική περίθαλψη.

Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακός αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, γαλακτική αφυδρογονάση και παράταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες ακολούθως της πρόσληψης, που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται κατά την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται κάθε 24 ώρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ηπατικές τρανσαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 2 εβδομάδες

με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του ήπατος. Εντούτοις, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος.

Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτιδα.

Υπάρχει κίνδυνος δηλητηρίασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού, σε ασθενείς με χρόνια πλημμελή θρέψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς ενζύμων. Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ιδιαίτερα σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θειοϋδρυλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται.

Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης, χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κάποιου βαθμού προστασία ακόμα και μετά από 16 ώρες.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο, ακόμα και αν απουσιάζουν τα συμπτώματα, διότι υπάρχει ο κίνδυνος καθυστερημένης ηπατικής βλάβης. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από της λήψεως απομακρύνει από το στόμαχο τα υπολείμματα του φαρμάκου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότου αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg Β.Σ. για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg Β.Σ. για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πάρτε δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της παρακεταμόλης στο πλάσμα, όσο το δυνατόν συντομότερα.

Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς το χρόνο από της λήψεως (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιδότου χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από τη γραμμή κινδύνου. Γενικώς θεωρείται ότι η εφάπαξ λήψη άνω των 10 g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικώς έκδηλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/κ.εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγησή της αρχίζει εντός 8 ωρών από της λήψεως, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη.

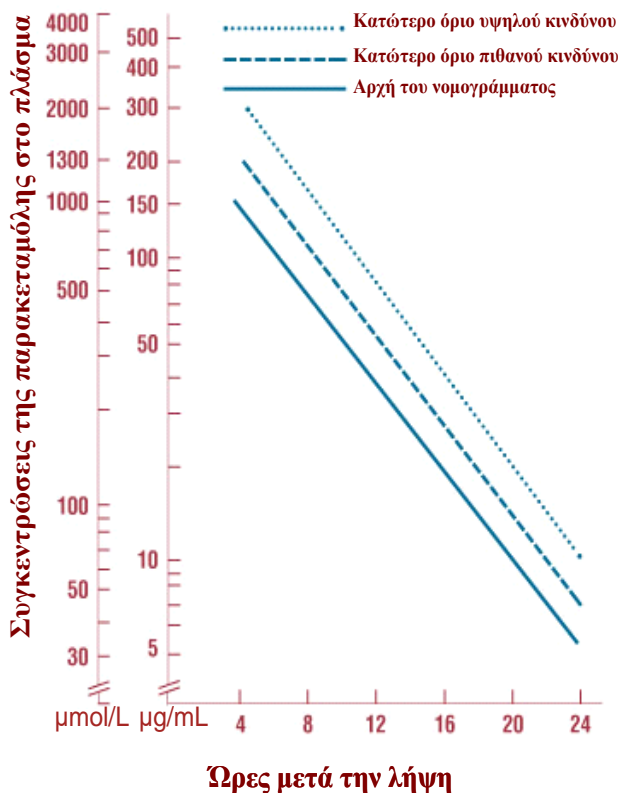
Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg Β.Σ. σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.

Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

Από του στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg Β.Σ. και εν συνεχεία 70 mg/kg Β.Σ. κάθε 4 ώρες για 17 φορές.

Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά τη λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από του στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές. Εάν τα εν τω μεταξύ μετρηθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότου.

Η αποτυχία της αγωγής με αντίδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1.

Κατά RUMACK-MATTHEW νομόγραμμα προσδιορισμού του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα. **Ισχύει μόνο για εφάπαξ λήψη παρακεταμόλης.** Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από την συνεχή γραμμή.

Καφεΐνη

Η υπερβολική δόση καφεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε επιγαστραλγία, έμετο, διούρηση, ταχυκαρδία ή καρδιακή αρρυθμία, διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (αϋπνία, ανησυχία, διέγερση, ταραχή, νευρικότητα, τρόμο και σπασμούς).

Για να εκδηλωθούν κλινικά σημαντικά συμπτώματα υπερβολικής δόσης καφεΐνης με το Panadol Extra, η καταναλωθείσα ποσότητα θα σχετίζεται με σοβαρή ηπατοτοξικότητα οφειλόμενη στην παρακεταμόλη.

Η υψηλή δόση διττανθρακικού νατρίου αναμένεται να οδηγήσει σε γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ερυγές και ναυτία. Επιπλέον, οι υψηλές δόσεις διττανθρακικού νατρίου μπορεί να προκαλέσουν υπεрнаτρίαμια. Σε αυτήν την περίπτωση, θα πρέπει οι ασθενείς να ακολουθήσουν ανάλογη θεραπεία για να ρυθμιστούν οι ηλεκτρολύτες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά και αντιπυρετικά, κωδικός ATC: N02B E51

Το Panadol Extra περιέχει ένα συνδυασμό δύο δραστικών ουσιών. Της παρακεταμόλης, η οποία έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες, και της καφεΐνης, η οποία έχει διεγερτική δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.).

Μηχανισμός δράσης

Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά στερείται των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ασθενείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ασθενής αναστολέας της

βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι πιο αποτελεσματική κατά των ενζύμων του κεντρικού νευρικού συστήματος από αυτά της περιφέρειας. Η αντιυπερική της δράση οφείλεται σε άμεση επίδραση στα υποθαλαμικά θερμορυθμιστικά κέντρα. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της δεν είναι γνωστός και μπορεί να σχετίζεται με κεντρικές και περιφερικές δράσεις.

Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αντίθεση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

Καφεΐνη

Η ενισχυτική δράση της καφεΐνης στην αναλγησία είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών: (i) του αποκλεισμού των περιφερικών δράσεων της αδενοσίνης που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου, (ii) της ενεργοποίησης των κεντρικών νοραδρενεργικών μονοπατιών που συνιστούν ένα ενδογενές σύστημα καταστολής του πόνου και (iii) της διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος με επακόλουθη διαμόρφωση της συναισθηματικής συνιστώσας του πόνου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η απουσία αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών στην περιφέρεια προσδίδει σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως η διατήρηση των προστατευτικών προσταγλανδινών στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ως εκ τούτου, η παρακεταμόλη ενδείκνυται σε: ασθενείς με ιστορικό ασθeneίας ή σε περιπτώσεις συγχορήγησης φαρμάκων, όπου η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών της περιφέρειας θα ήταν ανεπιθύμητη (για παράδειγμα σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή σε ηλικιωμένους).

Η καφεΐνη δρα επικουρικά ενισχύοντας το αναλγητικό αποτέλεσμα της παρακεταμόλης. Κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός παρακεταμόλης-καφεΐνης υπερέχει ως προς την ανακούφιση από τον πόνο σε σύγκριση με τα δισκία παρακεταμόλης μόνης ($p \leq 0,05$).

Το διττανθρακικό νάτριο δεν έχει γνωστή αναλγητική δράση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Παρακεταμόλη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 10-60 λεπτά μετά την από του στόματος πρόσληψη.

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Στους ενήλικες, ο όγκος κατανομής της παρακεταμόλης είναι περίπου 1 έως 2 L/kg και στα παιδιά κυμαίνεται από 0,7 έως 1,0 L/kg. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα, στο πλάσμα και στον σίελο είναι συγκρίσιμες. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 µg/mL. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμά της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις.

Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Η σύνδεση της παρακεταμόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ελάχιστη στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτοϋρικό οξύ.

Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θεικών ενώσεων, με τη μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα.

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορέννυται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.

Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλής-λειτουργίας οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένος με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Η μέση τιμή του χρόνου ημιζωής κατά την απέκκριση είναι 1-4 ώρες.

Οι μεταβολίτες της παρακεταμόλης αποβάλλονται κυρίως με τα ούρα. Στους ενήλικες, το 90% της προσληφθείσας δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονίδια (κατά προσέγγιση 60%) και ως θεϊκά παράγωγα σύζευξης (κατά προσέγγιση 30%). Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης <10 mL/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.

Για το γλυκουρονίδιο και τα θεϊκά παράγωγα σύζευξης, ο ρυθμός αποβολής είναι βραδύτερος σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε χορήγησης είναι 6 ή 8 ώρες, όταν χορηγείται παρακεταμόλη σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα το μεταβολισμό της παρακεταμόλης. Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για τη χρήση της παρακεταμόλης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή ηπατική νόσο.

Ορισμένες κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει ένα μετρίως επηρεασμένο μεταβολισμό της παρακεταμόλης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων της αλκοολικής κίρρωσης, όπως φαίνεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις παρακεταμόλης στο πλάσμα και τον μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής. Στις αναφορές αυτές, ο αυξημένος χρόνος ημιζωής της παρακεταμόλης στο πλάσμα συσχετίστηκε με τη μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της παρακεταμόλης στο ήπαρ. Κατά συνέπεια, η παρακεταμόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται όταν υπάρχει μη αντιρροπούμενη ενεργή νόσος, ιδιαίτερα αλκοολική ηπατίτιδα, εξαιτίας της επαγωγής του CYP 2E1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό του ηπατοτοξικού μεταβολίτη της παρακεταμόλης.

Ηλικιωμένα άτομα

Η φαρμακοκινητική, η δυνατότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλικιωμένα άτομα. Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσης για αυτόν τον πληθυσμό.

Καφεΐνη

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η καφεΐνη απορροφάται πλήρως και ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις να εμφανίζονται μεταξύ 5 και 120 λεπτών ανάλογα με τη δόση, την κατάσταση της υγείας και τα συγχορηγούμενα φάρμακα σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία για προσυστηματικό μεταβολισμό.

Κατανομή

Η καφεΐνη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Η μέση σύνδεση της καφεΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 35%.

Βιομετασχηματισμός

Η καφεΐνη μεταβολίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου (~99%) στο ήπαρ με οξείδωση και απομεθυλίωση σε διάφορα παράγωγα ξανθινών που αποβάλλονται στα ούρα. Το ισοένζυμο CYP1A2 του ηπατικού κυτοχρώματος P450 συμμετέχει στον ενζυμικό μεταβολισμό της καφεΐνης.

Αποβολή

Η αποβολή στους ενήλικες πραγματοποιείται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο ήπαρ. Μόνο ένα μικρό ποσοστό (1 έως 2%) της ληφθείσας δόσης της καφεΐνης στους ανθρώπους αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Στους ενήλικες, παρατηρείται έντονη μεταβλητότητα στο ρυθμό αποβολής. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 4,9 ώρες με εύρος 1,9-12,2 ώρες.

Συνδυασμός παρακεταμόλης και καφεΐνης

Δεν έχει παρατηρηθεί κορεσμός των διαδικασιών αποβολής με επακόλουθους κινδύνους αυξημένου χρόνου ημίσειας ζωής και τοξικότητας για την παρακεταμόλη. Η απορρόφηση και των δύο δραστικών ουσιών (της παρακεταμόλης και της καφεΐνης) είναι γρήγορη όπως περιγράφεται στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες για την κάθε μία χωριστά. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις. Τα αναβράζοντα δισκία Panadol Extra περιέχουν διττανθρακικό νάτριο και ανθρακικό νάτριο που βελτιώνουν την απορρόφηση του φαρμάκου.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι η παρακεταμόλη και η καφεΐνη στα αναβράζοντα δισκία Panadol Extra παρουσίασαν γρηγορότερη και μεγαλύτερη απορρόφηση (μειωμένο T_{max} και μεγαλύτερο AUC_{0-10hr}) σε σύγκριση με τα δισκία Panadol Extra.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια της παρακεταμόλης και της καφεΐνης στη βιβλιογραφία δεν παρουσιάζουν ευρήματα αναφορικά με τη συνιστώμενη δοσολογία και τον τρόπο χρήσης του προϊόντος.

Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυόντων αποδεκτών προτύπων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διττανθρακικό νάτριο, σορβιτόλη, νατριούχος σακχαρίνη, λαουρυλοθειικό νάτριο, κιτρικό οξύ άνυδρο, ανθρακικό νάτριο άνυδρο, πολυβιδόνη, διμεθικόνη (υγρή σιλικόνη 200/350)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 12 ή 16 αναβράζοντα δισκία σε strips. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GLAXOSMITHKLINE ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. GSK CH ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.,

Λεωφ. Κηφισίας 274,
152 32 Χαλάνδρι,
Τηλ.: 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

39601/10/18-04-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Δεκεμβρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10 Σεπτεμβρίου 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Panadol Extra 500 mg/65 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης και 65 mg καφεΐνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο παραϋδροξυ βενζοϊκό μεθυλεστέρα, νατριούχο παραϋδροξυ βενζοϊκό αιθυλεστέρα και νατριούχο παραϋδροξυ βενζοϊκό προπυλεστέρα. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μορφή: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Περιγραφή: Δισκία ωοειδούς σχήματος που έχουν χαραγμένα στη μία πλευρά “xPx”, με το P στο εσωτερικό ενός κύκλου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Panadol Extra είναι ένα ήπιο αναλγητικό και αντιπυρετικό και χρησιμοποιείται για την αποτελεσματική ανακούφιση του πόνου ιδιαίτερα στον πονοκέφαλο και τις ημικρανίες.

Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον πονόδοντο, τον πονόλαιμο, τη δυσμηνόρροια, σε διάφορους άλλους πόνους όπως μυαλγίες, αρθραλγίες, νευραλγίες καθώς επίσης και για τη μείωση του πυρετού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων), παιδιά και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω: 1 ή 2 δισκία, 3 έως 4 φορές την ημέρα, να καταπίνονται με νερό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Panadol Extra αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε από στόματος χορήγησης Panadol Extra πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

Κάθαρση Κρεατινίνης	Διάστημα μεταξύ των δόσεων
CL \geq 50 mL/min	4 ώρες
CL 10-50 mL/min	6 ώρες
CL < 10 mL/min	8 ώρες

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, πρέπει να μειωθεί η δόση ή να παραταθεί το δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg/kg/ημέρα (να μην υπερβαίνουν τα 2 g/ημέρα) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ενηλίκων που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- χρόνιας ή αντιτροπούμενης ενεργού ηπατοπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ήπια έως μέτρια ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
- συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερθριναιμία)
- χρόνιου αλκοολισμού
- χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- αφυδάτωσης.

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία

Ηλικιωμένοι

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Panadol Extra αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 8 δισκία (4.000 mg παρακεταμόλης/520 mg καφεΐνης).

Μεταξύ των λήψεων να μεσολαβεί ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα 4 ωρών.

Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη, στην καφεΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή μη αντιτροπούμενη ενεργός ηπατοπάθεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για την αποφυγή του κινδύνου υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα άλλα χορηγούμενα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και των μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο.

Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις:

- Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία
- Ανεπάρκειας της αφυδρογόνωσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία)
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πηλημελούς θρέψης, σηψαιμίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας
- Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης ή σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης, η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της μεταβολικής οξέωσης.

Συνιστάται προσοχή όταν η φλουκλοξακιλλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιηθεί οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Μετά τη συγχορήγηση φλουκλοξακιλλίνης και παρακεταμόλης, συνιστάται στενή παρακολούθηση για τον εντοπισμό οξεοβασικών διαταραχών, συγκεκριμένα της HAGMA, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης για 5-οξοπρολίνη στα ούρα.

Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων ευαισθησίας η χορήγηση του προϊόντος θα πρέπει να διακοπεί. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να ζητείται επείγοντως ιατρική βοήθεια.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, θα πρέπει να ζητείται η γνώμη του γιατρού.

Κατά τη διάρκεια λήψης του Panadol Extra θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική κατανάλωση ποτών που περιέχουν καφεΐνη, όπως καφές, τσάι ή μερικά αναψυκτικά, διότι μπορεί να προκληθεί νευρική ευερεθιστότητα και αϋπνία.

Επιστάται η προσοχή των αθλητών στο γεγονός ότι το ιδιοσκεύασμα αυτό περιέχει καφεΐνη, η οποία μπορεί να δώσει θετική αντίδραση στον έλεγχο του αντιντοπαρίσματος.

Το Panadol Extra περιέχει νατριούχο παραΰδροξυ βενζοϊκό μεθυλεστέρα, νατριούχο παραΰδροξυ βενζοϊκό αιθυλεστέρα και νατριούχο παραΰδροξυ βενζοϊκό προπυλεστέρα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς με καθυστέρηση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παρακεταμόλη

Η σαλικυλαμίδα ενδέχεται να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) της αποβολής της παρακεταμόλης. Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης που είναι το κύριο δραστικό συστατικό του Panadol Extra, ενώ η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη αυξάνουν το ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης.

Πρέπει να εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπίνη κλπ) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες) καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Σε ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή μεταβολισμού της παρακεταμόλης μετά τη λήψη μεγάλων δόσεων και να αυξηθεί ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη μπορεί να προκαλέσει σχεδόν διπλάσια μείωση στην κάθαρση της παρακεταμόλης αναστέλλοντας τη σύζευξή της με το γλυκουρονικό οξύ. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της παρακεταμόλης όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με προβενεσίδη.

Σύγχρονη χορήγηση παρακεταμόλης με κουμαρίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά την περίοδο της ταυτόχρονης χρήσης καθώς και για μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με παρακεταμόλη.

Η παρακεταμόλη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.

Η χρόνια χρήση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινυτοΐνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινυτοΐνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας.

Χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών ή στεροειδών αντισυλληπτικών από το στόμα επηρεάζουν τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσουν την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας το μεταβολισμό πρώτης διόδου ή την αποβολή.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Η παρακεταμόλη μπορεί να δώσει ψευδή αποτελέσματα ουρικού οξέος στο αίμα με τη μέθοδο του φωσφοροβολφραμικού οξέος και της γλυκόζης με τη μέθοδο οξειδάσης-υπεροξειδάσης.

Φλουκλοξακιλλίνη: Συνιστάται προσοχή όταν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοξακιλλίνη, καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA), ειδικότερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Καφεΐνη

Η καφεΐνη μπορεί να αυξήσει την αποβολή του λιθίου από το σώμα. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δε συνιστάται η χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Παρακεταμόλη

Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να συμβουλευόνται το γιατρό τους προτού λάβουν παρακεταμόλη, όπως απαιτείται με τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και η μικρότερη διάρκεια θεραπείας.

Καφεΐνη

Η χρήση καφεΐνης δε συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου αυθόρμητης αποβολής που σχετίζεται με την κατανάλωση καφεΐνης.

Θηλασμός

Δε συνιστάται η χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά όχι σε κλινικά σημαντική ποσότητα στις συνιστώμενες δόσεις.

Καφεΐνη

Η καφεΐνη στο μητρικό γάλα μπορεί να έχει διεγερτική επίδραση σε βρέφη που θηλάζουν, ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική τοξικότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Panadol Extra δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από ιστορικά δεδομένα κλινικών μελετών είναι σπάνιες και από μικρό αριθμό ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εκτενή εμπειρία μετά την κυκλοφορία στις θεραπευτικές δόσεις – όπως αναφέρονται στην επισήμανση – και θεωρούνται σχετικές παρατίθενται σε μορφή πίνακα παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εκτιμηθεί βάσει των αυθόρμητων αναφορών που ελήφθησαν από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία.

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Παρακεταμόλη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Υπερευαισθησία	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχόσπασμος σε ασθενείς ευαίσθητους στην ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ.	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική δυσλειτουργία Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατική νέκρωση Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)	Μη γνωστής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα	Μη γνωστής Μη γνωστής

	Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική Φλυκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνησμός	Πολύ σπάνια Μη γνωστής Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη	Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Καφεΐνη		
Διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία	Μη γνωστή
Διαταραχές του καρδιακού συστήματος	Αίσθημα παλμών	Μη γνωστή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία, ανησυχία, άγχος και ευερεθιστότητα, νευρικότητα	Μη γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρικά ενοχλήματα	Μη γνωστή
Όταν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα παρακεταμόλης-καφεΐνης συνδυάζεται με την πρόσληψη καφεΐνης μέσω της διατροφής, η επακόλουθη υψηλότερη δόση καφεΐνης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την καφεΐνη.		

Σπανίως ή μετά από λήψη μεγάλων δόσεων έχουν αναφερθεί ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση ή καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), θρομβοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ναυτία, ξαφνική απώλεια βάρους, απώλεια όρεξης και ίκτερος.

Η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να είναι θανατηφόρες, όπως οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία της σοβαρής δερματικής αντίδρασης και η χρήση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Παρακεταμόλη

Όταν ληφθεί υπερβολική δόση παρακεταμόλης μπορεί να προκληθεί ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο. Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα, συνήθως με ηπατική δυσλειτουργία και ηπατοτοξικότητα.

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακούσιας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η υπερδοσολογία με πρόσληψη μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης 7,5 g ή περισσότερο σε ενήλικες ή 140 mg/kg σωματικού βάρους σε παιδιά, προκαλεί κυτταρολυτική ηπατίτιδα, πιθανή να επάγει ολική και μη αναστρέψιμη νέκρωση, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και θάνατο.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα.

Περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος ζάλη, σύγχυση, πτώση της πίεσεως, αρρυθμίες και ίκτερο. Παρ' ό,τι η ηπατική βλάβη αναπτύσσεται μέσα στις πρώτες 12 ώρες από τη λήψη, τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν μετά από 24 έως 48 ώρες, ενώ φτάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη.

Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, γαλακτική αφυδρογονάση και παράταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες ακολούθως της πρόσληψης, που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται κατά την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται κάθε 24 ώρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ηπατικές τρανσαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 2 εβδομάδες με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του ήπατος. Εντούτοις, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος.

Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης, μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτιδα.

Υπάρχει κίνδυνος δηλητηρίασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού, σε ασθενείς με χρόνια πλημμελή θρέψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς ενζύμων. Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ιδιαίτερα σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θειοϋδρυλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται.

Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης, χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κάποιου βαθμού προστασία ακόμα και μετά από 16 ώρες.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο, ακόμα και αν απουσιάζουν τα συμπτώματα, διότι υπάρχει ο κίνδυνος καθυστερημένης ηπατικής βλάβης. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από της λήψεως απομακρύνει από το στόμαχο τα υπολείμματα του φαρμάκου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότη αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg Β.Σ. για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg Β.Σ. για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πάρτε δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της παρακεταμόλης στο πλάσμα, όσο το δυνατόν συντομότερα.

Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς το χρόνο από της λήψεως (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιδότη χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από τη γραμμή κινδύνου. Γενικώς, θεωρείται ότι η εφάπαξ λήψη άνω των 10 g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικώς εκδήλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/κ.εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγησή της αρχίζει εντός 8 ωρών από της λήψεως, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη.

Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg ΒΣ σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.

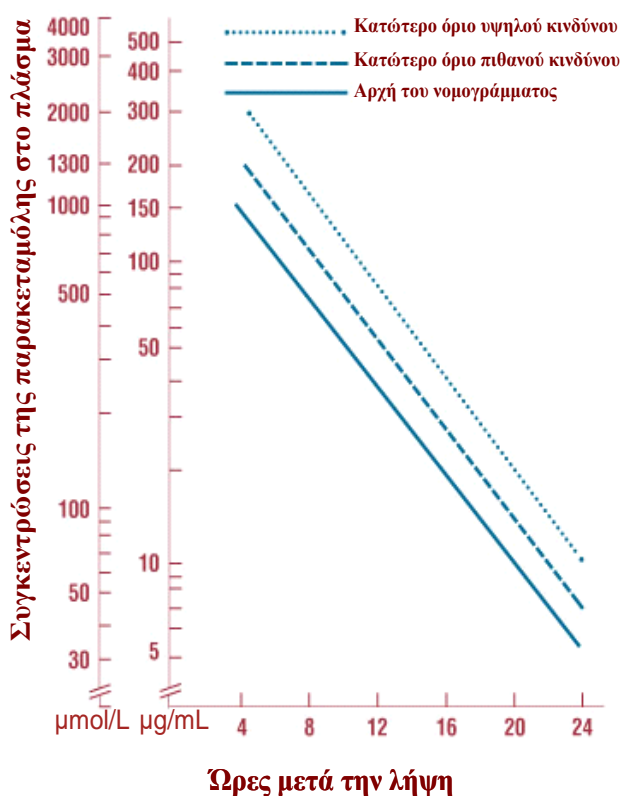
Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

Από του στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg Β.Σ. και εν συνεχεία 70 mg/kg Β.Σ. κάθε 4 ώρες για 17 φορές.

Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά τη λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από του στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές.

Εάν τα εν τω μεταξύ μετρηθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότη.

Η αποτυχία της αγωγής με αντιδότες είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1.

Κατά RUMACK-MATTHEW νομόγραμμα προσδιορισμού του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης

σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα. **Ισχύει μόνο για εφάπαξ λήψη παρακεταμόλης.** Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από την συνεχή γραμμή.

Καφεΐνη

Η υπερδοσολογία καφεΐνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιγαστραλγία, έμετο, διούρηση, ταχυκαρδία ή καρδιακή αρρυθμία, διέγερση του ΚΝΣ (αϋπνία, ανησυχία, έξαψη, ταραχή, νευρικότητα, ρίγη και σπασμούς).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι για να εμφανισθούν κλινικά σημαντικά συμπτώματα υπερβολικής δόσης καφεΐνης με το προϊόν αυτό, θα πρέπει να έχει ληφθεί ποσότητα συνδεδεμένη με σοβαρή ηπατοτοξικότητα από την παρακεταμόλη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά και αντιπυρετικά, κωδικός ATC: N02B E51

Το Panadol Extra περιέχει ένα συνδυασμό δύο δραστικών ουσιών. Της παρακεταμόλης η οποία έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες και της καφεΐνης η οποία έχει διεγερτική δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.)

Μηχανισμός δράσης Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά στερείται των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ασθενείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ασθενής αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι πιο αποτελεσματική κατά των ενζύμων του κεντρικού νευρικού συστήματος από αυτά της περιφέρειας. Η αντιπυρετική της δράση οφείλεται σε άμεση επίδραση στα υποθαλαμικά θερμορυθμιστικά κέντρα. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της δεν είναι γνωστός και μπορεί να σχετίζεται με κεντρικές και περιφερικές δράσεις.

Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αντίθεση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αντισταμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

Καφεΐνη

Η ενισχυτική δράση της καφεΐνης στην αναλγησία είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών: (i) του αποκλεισμού των περιφερικών δράσεων της αδενοσίνης που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου, (ii) της ενεργοποίησης των κεντρικών νοραδρενεργικών μονοπατιών που συνιστούν ένα ενδογενές σύστημα καταστολής του πόνου και (iii) της διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος με επακόλουθη διαμόρφωση της συναισθηματικής συνιστώσας του πόνου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η απουσία αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών στην περιφέρεια προσδίδει σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως η διατήρηση των προστατευτικών προσταγλανδινών στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ως εκ τούτου, η παρακεταμόλη ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό ασθενείας ή σε περιπτώσεις συγχορήγησης φαρμάκων, όπου η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών της περιφέρειας θα ήταν ανεπιθύμητη (για παράδειγμα σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή σε ηλικιωμένους).

Η καφεΐνη δρα επικουρικά ενισχύοντας το αναλγητικό αποτέλεσμα της παρακεταμόλης. Κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός παρακεταμόλης-καφεΐνης υπερέχει ως προς την ανακούφιση από τον πόνο σε σύγκριση με τα δισκία παρακεταμόλης μόνης ($p \leq 0,05$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Panadol Extra περιέχουν ένα σύστημα αποσάθρωσης το οποίο επιταχύνει τη διαλυτοποίηση του δισκίου σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με το συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης.

Στοιχεία φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι με το Panadol Extra ο χρόνος επίτευξης της θεραπευτικής συγκέντρωσης στο πλάσμα (4μg/mL) είναι 10 λεπτά με άδειο και 22 λεπτά με γεμάτο στομάχι, δηλαδή 50% ταχύτερα σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με το συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης.

Ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης της παρακεταμόλης στο πλάσμα (T_{max}) με το Panadol Extra είναι 15 λεπτά γρηγορότερα σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με το συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης.

Επίσης, αποδεικνύεται ότι το εύρος της απορρόφησης της παρακεταμόλης τα πρώτα 30 λεπτά (AUC_{0-30}) είναι περίπου 3 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με το συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης. Ωστόσο, το συνολικό εύρος της απορρόφησης της παρακεταμόλης και της καφεΐνης από τα δισκία Panadol Extra είναι ισοδύναμο με εκείνο από τα κοινά δισκία με το συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης.

Παρακεταμόλη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 10-60 λεπτά μετά την από του στόματος πρόσληψη.

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Στους ενήλικες, ο όγκος κατανομής της παρακεταμόλης είναι περίπου 1 έως 2 L/kg και στα παιδιά κυμαίνεται από 0,7 έως 1,0 L/kg. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα, στο πλάσμα και στον σίελο είναι συγκρίσιμες. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 μg/mL. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμά της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις.

Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Η σύνδεση της παρακεταμόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ελάχιστη στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτοϋρικό οξύ.

Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θεικών ενώσεων, με τη μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα.

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορέννυται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.

Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλής-λειτουργίας οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένος με μερκαπτοπυρίνη και κυστεΐνη.

Η μέση τιμή του χρόνου ημιζωής κατά την απέκκριση είναι 1-4 ώρες. Οι μεταβολίτες της παρακεταμόλης αποβάλλονται κυρίως με τα ούρα. Στους ενήλικες, το 90% της προσληφθείσας δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονίδια (κατά προσέγγιση 60%) και ως θειικά παράγωγα σύζευξης (κατά προσέγγιση 30%). Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης <10 mL/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.

Για το γλυκουρονίδιο και τα θειικά παράγωγα σύζευξης, ο ρυθμός αποβολής είναι βραδύτερος σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε χορήγησης είναι 6 ή 8 ώρες, όταν χορηγείται παρακεταμόλη σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα το μεταβολισμό της παρακεταμόλης. Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για τη χρήση της παρακεταμόλης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή ηπατική νόσο.

Ορισμένες κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει ένα μετρίως επηρεασμένο μεταβολισμό της παρακεταμόλης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων της αλκοολικής κίρρωσης, όπως φαίνεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις παρακεταμόλης στο πλάσμα και τον μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής. Στις αναφορές αυτές, ο αυξημένος χρόνος ημιζωής της παρακεταμόλης στο πλάσμα συσχετίστηκε με τη μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της παρακεταμόλης στο ήπαρ. Κατά συνέπεια, η παρακεταμόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται όταν υπάρχει μη αντιρροπούμενη ενεργή νόσος, ιδιαίτερα αλκοολική ηπατίτιδα, εξαιτίας της επαγωγής του CYP 2E1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό του ηπατοτοξικού μεταβολίτη της παρακεταμόλης.

Ηλικιωμένα άτομα

Η φαρμακοκινητική, η δυνατότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλικιωμένα άτομα. Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσης για αυτόν τον πληθυσμό.

Καφεΐνη

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η καφεΐνη απορροφάται πλήρως και ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις να εμφανίζονται μεταξύ 5 και 120 λεπτών ανάλογα με τη δόση, την κατάσταση της υγείας και τα συγχορηγούμενα φάρμακα σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία για προσυστηματικό μεταβολισμό.

Κατανομή

Η καφεΐνη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Η μέση σύνδεση της καφεΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 35%.

Βιομετασχηματισμός

Η καφεΐνη μεταβολίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου (~99%) στο ήπαρ με οξείδωση και απομεθυλίωση σε διάφορα παράγωγα ξανθινών που αποβάλλονται στα ούρα. Το ισοένζυμο CYP1A2 του ηπατικού κυτοχρώματος P450 συμμετέχει στον ενζυμικό μεταβολισμό της καφεΐνης.

Αποβολή

Η αποβολή στους ενήλικες πραγματοποιείται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο ήπαρ. Μόνο ένα μικρό ποσοστό (1 έως 2%) της ληφθείσας δόσης της καφεΐνης στους ανθρώπους αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Στους ενήλικες, παρατηρείται έντονη μεταβλητότητα στο ρυθμό αποβολής. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 4,9 ώρες με εύρος 1,9-12,2 ώρες.

Συνδυασμός παρακεταμόλης και καφεΐνης

Δεν έχει παρατηρηθεί κορεσμός των διαδικασιών αποβολής με επακόλουθους κινδύνους αυξημένου χρόνου ημίσειας ζωής και τοξικότητας για την παρακεταμόλη. Η απορρόφηση και των δύο δραστικών ουσιών (της παρακεταμόλης και της καφεΐνης) είναι γρήγορη όπως περιγράφεται στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες για την κάθε μία χωριστά. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια της παρακεταμόλης και της καφεΐνης στη βιβλιογραφία δεν παρουσιάζουν ευρήματα αναφορικά με τη συνιστώμενη δοσολογία και τον τρόπο χρήσης του προϊόντος.

Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυόντων αποδεκτών προτύπων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προζελατινοποιημένο άμυλο, ποβιδόνη, ανθρακικό ασβέστιο, κροσποβιδόνη, νατριούχα μεθυλπαραϋδροξυβενζοϊκά, νατριούχα αιθυλπαραϋδροξυβενζοϊκά, νατριούχα προπυλπαραϋδροξυβενζοϊκά, αλγινικό οξύ, στεατικό μαγνήσιο, Opadry λευκό YS-1-7003, ενέσιμο ύδωρ, κερί καρναούβης.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 8, 12, 16, 24, 32 ή 36 δισκία μέσα σε ανθεκτικές στα παιδιά κυψέλες αποτελούμενες από αδιαφανές πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) πάχους 250μm ή 300μm οι οποίες καλύπτονται με φύλλο δύο στρώσεων από αλουμίνιο πάχους 20μm και τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) πάχους 8μm.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GLAXOSMITHKLINE ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. GSK CH ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.,

Λεωφ. Κηφισίας 274,
152 32 Χαλάνδρι,
Τηλ.: 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5805/29-01-2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Οκτωβρίου 2014

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 29 Ιανουαρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10 Σεπτεμβρίου 2021