

## 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 παρακεταμόλης. 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.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χρήσης

##### Δοσολογία

Στα παιδιά και στους ενήλικες, η δοσολογία πρέπει να καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα συγχρησιμοποιούμενα 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 Advance 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 δισκίων Panadol Advance για ενήλικες με σωματικό βάρος ίσο ή μεγαλύτερο των 50 kg και εφήβους ηλικίας άνω των 14 ετών.**

Panadol Advance Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 500 mg	
Δόση Παρακεταμόλης (mg)	500 mg
Μέγιστος Αριθμός Δισκίων ανά Δόση	2
Ελάχιστο Διάστημα μεταξύ των δόσεων (ώρες)	4 έως 6 ώρες
Μέγιστη Ημερήσια Δόση (δισκία)	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 κομπουλών 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, Ειδικόί 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:

- ενήλικων που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- χρόνιας ή αντρροποούμενης ενεργού ηπατοπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ήπια έως μέτρια ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
- συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχοληρυθριναιμία) χρόνιας αλκοολισμού
- χρόνιας ηπλημελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλυουταθεινός) αφυδάτωσης.

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικόί 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. Μετάξύ των δόσεων να μεσολαβεί διάστημα 4 ωρών τουλάχιστον.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στην παρακεταμόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή μη αντρροποούμενη ενεργού 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 υπερχοληρυθριναιμία) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικόί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία

- Σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  mL/min) (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικόί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία)
- Ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναμία).
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Άνορες, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας ηπλημελούς θρέψης, σφαιμίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλυουταθεινός)
- Αφυδάτωσης, υποσοκαμίας
- 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 γλυουταθεινός 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 φλουκλοζακιλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάρμα ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σίψη ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιήσει οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Μετά τη συγχρηγόηση φλουκλοζακιλίνης και παρακεταμόλης, συνιστάται στενή παρακολούθηση για τον εντοπισμό οξεοβασικών διαταραχών, συγκεκριμένα της HAGMA, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης για 5-οξοπρολίνη στα ούρα.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η σαλικυλαμίδη ενδέχεται να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής (t<sub>1/2</sub>) της οξοβόλης της παρακεταμόλης. Η χολεστεραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης, ενώ η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη αυξάνουν το ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης. Πρέπει να εμψιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτόλη, ισονιαζίδη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμίνη 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 σύζευξη 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 κομμαρίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομολοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομολοποιημένης 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 φαρυτωίνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρυτωίνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας. Χρόνια λήψη αντιπηκτικών ή στεροειδών αντιπηκτικών 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 μεθοδε οξειδάσης-υπεροξειδάσης.

Φλουκλοζακιλίνη: Συνιστάται προσοχή όταν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοζακιλίνη, καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάρμα 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 οποιασδήποτε φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυική/νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν οδριαμφισβητά 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
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Θρομβοπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Αναφυλαξία Υπερευαισθησία	Πολύ σπάνιες
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	Βρογχόσπασμος πιθανώς να εμφανιστεί σε ασθματικούς ασθενείς ευαίσθητους στην ασπρίνη και άλλα ΜΣΑΦ	Πολύ σπάνια
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Ηπατική δυσλειτουργία Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατική νέκρωση Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)	Μη γνωστής
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Μη γνωστής Μη γνωστής
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	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
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	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 αναμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή υπηλία, 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 οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitirinikarta.gr>).

**4.9 Υπερδοσολογία**

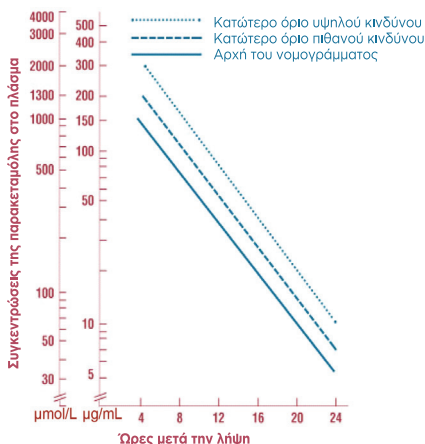
Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο. Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα, συνήθως με ηπατική δυσλειτουργία και ηπατοτοξικότητα. Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακούσιας 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, πιθανά να επάγει ολική και αναστρέψιμη νέκρωση, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξείωση 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, υπεριδρώση, 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 θάνατος 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 οξείωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοιμώξη και νεφρική ανεπάρκεια, αφυδρογόνωση και παράταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες αργότερα 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 τρανσαμινασές 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 ηπλημελία 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 μεταβολικών της, της N-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδραναιοποιεί με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με меркаπτοουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποβλήματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θεοδρυλικές οξυδές στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται. Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποβλήματα της γλουταθειόνης, χρησιμοποιούνται ως αντιδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη.

Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κίνηση βελτιωμένης προστασίας 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 λήψης απομακρύνει από το στομάχο τα υπολείμματα του φαρμάκου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητα. Η χορήγηση του αντιόξυτου αρχίζει αμέσως, εφόσον η λήψη έχει 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 νομογράμμο των επιπέδων προς το χρόνο από τη λήψης (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιόξυτου χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από τη γραμμή κινδύνου. Γενικά θεωρείται ότι η εφάπαξ λήψη άνω των 10 g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικά 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.ε. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.ε. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη. Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από το στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγηση της αρχίζει εντός 8 ωρών από τη λήψη, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη. Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικά 150 mg/kg Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ.ε. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.ε. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg Β.Σ. σε 1000 κ.ε. 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 αρχικά 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 αντιόξυτου. Η αποτυχία της αγωγής με αντιδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1.

Κατά RUMACK-MATTHEW νομογράμμο 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 φρανκετίνης 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 επδρά 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.

Κατανάλωση

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Στους ενήλικες, ο όγκος κατανόησης της παρακεταμόλης είναι περίπου 1 έως 2 L/kg και στα παιδιά κυμαίνεται από 0,7 έως 1,0 L/kg. Οι συγκεντρώσεις στο σίμα, στο πλάσμα και στον σίελο είναι συγκρίσιμες. Οι συστηματικές αναλυτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 μg/mL. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει κάλυψη συγγένεια μεταξύ της συγκεντρώσεως της στο πλάσμα και στο αναλυτικό αποτέλεσμα της. Η σύνδεση 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 αποδοξιώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτοουρικό 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 κορέννεται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές. Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλής-λειτουργίας οξειδωσών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-ρ-βενζοκονιολίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένος με μερκαπτοουρίνη 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 ημιπερίοδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

#### Ειδική 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 αντπροσώπη 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 συνθήκη προσαρμογής 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 διάλυση 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 αποσάθρονται 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 πρώιμη 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 πρώιμης 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 μg/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 δίαιτα αρουραίων και ποικίλων σε 0, 600, 3000 και 6000 rpm επί 2 έτη. Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσης της παρακεταμόλης σε αρσενικούς αρουραίους καθώς και σε αρσενικούς και θηλυκούς ποικίλους. 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 δόσολογίες 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 δόσολογίας. 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 ΠΛΗΡΟΦΙΕΣ**

##### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου: προζελατινοποιημένο άμυλο, ανθρακικό ασβέστιο, αλγινικό οξύ, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη (K-25), στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές διοξειδίο του πυρίτιο, κεκαθαρισμένο ύδωρ.

Επικάλυψη: Opadry λευκό (YS-1-7003), κερί 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 ακρασιολογικό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Haleon Ελλάς Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρεία, με διακριτικό τίτλο Haleon Ελλάς, Λεωφόρος Κηφισίας 11,

151 23 Μαρούσι Αττικής, Ελλάδα

Τηλ: 2102217200

#### **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**

29-07-2024.

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή  
και αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες  
για ΟΛΑ τα φάρμακα, συμπληρώνοντας την  
“ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”**

**Φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Panadol Plus 500 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης και 200 mg βουπροφαίνης.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Γκρι επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, ωοειδές (περίπου 19,2 mm σε μήκος και 9,1 mm σε πλάτος), εγκραγμένο με το "200 M 500" στη μία πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη βραχυχρόνια συμπτωματική θεραπεία του ήπιου έως μέτριας έντασης πόνου που σχετίζεται με ημικρανία, κεφαλαλγία, οσφυαλγία, πόνο περιόδου, οδοντικό πόνο, ρευματικό και μυϊκό πόνο, πόνο σε μη σοβαρή αρθρίτιδα, συμπτώματα κρυολογήματος και γρίπης, νοσηλίας και πυρετού. Αυτό το προϊόν είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για τον πόνο που απαιτεί ισχυρότερη ανάλυση από την βουπροφαίνη ή την παρακεταμόλη ξεχωριστά. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χρήσης

##### Δοσολογία

Μόνο για βραχυχρόνια χρήση.

Η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό εάν τα συμπτώματα εμμένου ή επιδεινώνονται ή εάν το προϊόν απαιτείται για περισσότερο από 3 ημέρες.

##### Ενήλικες

Ένα δισκίο λαμβάνόμενο έως τρεις φορές την ημέρα. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 ώρες.

Εάν η δόση του ενός δισκίου δεν ελέγχει τα συμπτώματα, μπορούν να ληφθούν, κατά μέγιστο, δύο δισκία έως τρεις φορές την ημέρα. Η εφάπαξ δόση των δύο δισκίων προορίζεται μόνο για ασθενείς με σωματικό βάρος 60 kg ή περισσότερο. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 ώρες. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 6 δισκία (3000 mg παρακεταμόλης, 1200 mg βουπροφαίνης) και δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της σε οποιαδήποτε 24ωρη περίοδο.

##### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες τροποποιήσεις της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συνεπειών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν ένα ΜΣΑΦ θεωρείται απαραίτητο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά για αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΜΣΑΦ.

##### Νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία

Πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία. Η δοσολογία θα πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα και να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική/ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Παιδιατρικές ηλθουσμές

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

##### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν το Panadol Plus με ένα ποτήρι νερό.

Για να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το Panadol Plus με τροφή.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπεραισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, αγγειοίδημα, άσθμα, ρινίτιδα ή κνίδωση) που σχετίζονται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).
- Ασθενείς με ενεργό ή με ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένης εξέλιξης ή αιμορραγίας).
- Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάρρηξης που σχετίζονται με προγενέστερη θεραπεία με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με ανωμαλίες ηκκτικής απέκκρισης.
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία IV κατά NYHA) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση με άλλα προϊόντα που περιέχουν ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων κυκλώ-οξυγενάσης-2 (COX-2) και δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος άνω των 75 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).
- Το τελευταίο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Παρακεταμόλη:

Οι κίνδυνοι υπερδοσολογίας της παρακεταμόλης είναι μεγαλύτεροι σε ασθενείς με μη κωμωτική αλκοολική ηπατική νόσο. Θα πρέπει να ζητείται άμεση ιατρική συμβουλή σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ακόμη και αν ο ασθενής αισθάνεται καλά, λόγω του κινδύνου καθυστερημένης, σοβαρής ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.9).

Συνιστάται προσοχή εάν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοξασιλίνη λόγω αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης υψηλού χάματος ανιόντων (HAGMA), ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη, υποσιτισμό και άλλες πηγές ανεπάρκειας γλουταμιναίνης (π.χ. χρόνιας αλκοολισμός), καθώς και σε εκείνους που χρησιμοποιούν μεγάλες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της 5-οξοπρολίνης στα ούρα.

#### Βουπροφαίνη:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 και κινδύνους από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό παρακάτω) και λαμβάνοντας οι ασθενείς τη δόση μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηλικιωμένοι:

Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα αιμορραγία και διάρρηξη του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες μπορεί να καταστούν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ορισμένες παθήσεις:

- Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:

Σε ασθενείς που πάσχουν από βρογχικό άσθμα ή αλλεργική νόσο ή έχουν ιστορικό βρογχικού άσθματος ή αλλεργικής νόσου, τα ΜΣΑΦ έχει αναφερθεί ότι επιπεδούν τον βρογχόσπασμο.

- ΣΕΛ και μικτή νόσος του συνδετικού ιστού:

Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και διαταραχές μικτής νόσου του συνδετικού ιστού μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

- Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις:

Απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση και ιατρική συμβουλή για ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών, υπέρταση και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ. Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση βουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2400 mg/ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Συνολικά, επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι η υψηλή δόση βουπροφαίνης (π.χ. <math>\leq 1200 \text{ mg/ημέρα}</math>) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων. Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία II-III κατά NYHA), εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βουπροφαίνη μόνο μετά από προσεκτική εξέταση, και υψηλές δόσεις (2400 mg/ημέρα) θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εξέταση πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβατά (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτης, κάπνισμα), ιδιαίτερα εάν απαιτούνται υψηλές δόσεις βουπροφαίνης (2400 mg/ημέρα).

- Καρδιαγγειακή, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία:

Η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενη μείωση του σχηματισμού προσταγλανδινών και να επηρεάσει τη νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτής της αντίδρασης είναι εκείνοι με έκπνοση νεφρικής λειτουργίας, καρδιακή δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία, εκείνοι που λαμβάνουν διουρητικά και οι ηλικιωμένοι. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε εκείνους τους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται μείωση της δόσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία επίδειξης της ηπατικής λειτουργίας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε εκείνους τους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

- Γαστρεντερικές επιδράσεις:

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου (εγκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) καθώς αυτές οι παθήσεις μπορεί να επιδεινωθούν (βλ. παράγραφο 4.8). Αιμορραγία, εξέλιξη και διάρρηξη του γαστρεντερικού σωλήνα, που μπορεί να καταστούν θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προεξοικονομημένα συμπτώματα ή με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων. Ο κίνδυνος αιμορραγίας, εξέλιξης ή διάρρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα είναι υψηλότερος με αυξανόμενες δόσεις ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν περιπλέκεται με αιμορραγία ή διάρρηξη (βλ. παράγραφο 4.3) και σε ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολέα αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφερόμενο θεραπείας συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολέα αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφερόμενο θεραπείας συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολέα αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφερόμενο θεραπείας συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολέα αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφερόμενο θεραπείας συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολέα αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφερόμενο θεραπείας συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολέα αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5).

#### Δερματολογικές επιδράσεις:

##### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, ορισμένες από τις οποίες θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο αυτών των αντιδράσεων στα πρώτα στάδια της θεραπείας, με την έναρξη της αντίδρασης να εκδηλώνεται, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, εντός του πρώτου μίνα θεραπείας. Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταινώση (AGEP) έχει αναφερθεί σε σχέση με προϊόντα που περιέχουν βουπροφαίνη. Η χρήση αυτού του προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλαβών των βλεννογόνων ή οποιασδήποτε άλλης ένδειξης υπερευαισθησίας.

- Μειωμένη νοσηλεία νομιότητα:

βλ. παράγραφο 4.6.

- Κάλυψη συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Το Panadol Plus μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα λοίμωξης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας και, ως εκ τούτου, σε επίδειξη της έκβασης της λοίμωξης. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε επίκτητη, βακτηριακή πνευμονία της κοινότητας και βακτηριακές επιπλοκές σε ανεμελιονία. Όταν το Panadol Plus χορηγείται για την ανακούφιση του πυρετού ή του πόνου που σχετίζονται με λοίμωξη, συνιστάται παρακολούθηση της λοίμωξης. Σε μη νοσοκομειακό περιβάλλον, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό εάν τα συμπτώματα εμμένου ή επιδεινώνονται.

#### Νάτριο

Το προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις

Αυτό το προϊόν (λόγω της παρουσίας παρακεταμόλης/βουπροφαίνης) αντενδείκνυται σε συνδυασμό με:

- άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη - αυξημένος κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3),

• ακετυλοσαλικυλικό οξύ δόσης μεγαλύτερης των 75 mg ημερησίως και άλλα ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλώ-οξυγενάσης-2, καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3).

Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω της παρουσίας παρακεταμόλης σε συνδυασμό με:

- χολεστυραμίνη: Η ταχύτητα απορρόφησης της παρακεταμόλης μειώνεται από τη χολεστυραμίνη. Ως εκ τούτου, η χολεστυραμίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται εντός μίας ώρας εάν απαιτείται μέγιστη αναλγησία.
- μετοκλοπραμίδη και δομπεριδόνη: Η απορρόφηση της παρακεταμόλης αυξάνεται από τη μετοκλοπραμίδη και τη δομπεριδόνη. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χρήση δεν χρειάζεται να αποφεύγεται.
- βαροφαρίνη: Η αντιπηκτική δράση της βαροφαρίνης και άλλων κομμαρινών μπορεί να ενισχυθεί από παρατεταμένη, τακτική χρήση παρακεταμόλης με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι περυσιαστικά χορηγούμενες δόσεις δεν έχουν σημαντική επίδραση.
- φλοκλοξυκαλλίνη: Ως ταυτόχρονη πρόληψη έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξείωση υψηλού χάματος ανιόντων, ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω της παρουσίας βουπροφαίνης σε συνδυασμό με:
  - ακετυλοσαλικυλικό οξύ (δόση μικρότερη των 75 mg ημερησίως): πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Αν και υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με την προεκβολή αυτών των δεδομένων στην κλινική κατάσταση, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροχρόνια χρήση βουπροφαίνης μπορεί να μειώσει την καρδιοπροστατευτική επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Καμία κλινικά σημαντική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή για περυσιαστική χρήση βουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).
  - αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αντιπηκτικών, δηλαδή της βαροφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
  - αντιπερτασικά (αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II) και διουρητικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν τη δράση αυτών των φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αμυδωσάμενοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία) η συγχρήση ενός αναστολέα ΜΕΑ ή ανταγωνιστή της αγγειοτενσίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλο-οξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν κοζιμηψ ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II. Επομένως, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Τα διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοxicότητας των ΜΣΑΦ.
  - αντισπασμολυκτοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs): Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).
  - καρδιακές γλυκοσίδες: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να επιδράσουν στην καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν τον GFR και να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκοσιδών στο πλάσμα.
  - κυκλοσπορίνη: Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοxicότητας.
  - κορτικοστεροειδή: Αυξημένος κίνδυνος εξέγκωσης ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).
  - λίθο: Μειωμένη αποβολή του λίθου.
  - μεθοτρεξάτη: Μειωμένη αποβολή της μεθοτρεξάτης.
  - μφεντριτόνη: Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για 8-12 ημέρες μετά τη χορήγηση μφεντριτόνης, καθώς τα ΜΣΑΦ μπορούν να μειώσουν τη δράση της μφεντριτόνης.
  - αντιβιοτικά κινολόνες: Δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο σπασμών που σχετίζονται με αντιβιοτικά κινολόνες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σπασμών.
  - τακρόλιμους: Πιθανός αυξημένος κίνδυνος νεφροτοxicότητας όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται μαζί με τακρόλιμους.
  - ζιδοβουδίνη: Αυξημένος κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται με ζιδοβουδίνη. Υπάρχει ένδειξη αυξημένου κινδύνου αιμάρθρων και αιματώσεως (HIV (+) σφιμφλικούς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ζιδοβουδίνη και βουπροφαίνη.
  - άλλα προϊόντα που περιέχουν βουπροφαίνη - κίνδυνος υπερδοσολογίας.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης αυτού του προϊόντος σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια της κύησης. Λόγω της παρουσίας βουπροφαίνης το προϊόν αυτό αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

##### Παρακεταμόλη

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν ούτε δυσμορφία ούτε εμβρυική/νεογνική τοξικότητα.

Επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που εκτέθηκαν σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δείχνουν ασαφή αποτελέσματα. Αν κριθεί κλινικά απαραίτητο, η παρακεταμόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση, όμως θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη χαμηλότερη δυνατή συχνότητα.

##### Βουπροφαίνη

Η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την κύηση και/ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχιότητας μετά τη χρήση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακή δυσπλασία αυξήθηκε από λιγότερο από 1% σε περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι επιφέρει αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και εμβρυική θνησιμότητα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα περιστατικά διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, σε ζώα που έλαβαν αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογενετικής περιόδου.

Από την 20ή εβδομάδα της κύησης και μετά, η χρήση βουπροφαίνης μπορεί να προκαλέσει ολιγοδράμιο που επέρχεται από εμβρυική νεφρική δυσλειτουργία. Αυτό μπορεί να συμβεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της. Επιπλέον, έχουν υπάρξει αναφορές στένωσης του αρτηριακού πόρου μετά από θεραπεία κατά το δεύτερο τρίμηνο, οι περισσότερες από τις οποίες υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου της κύησης, η βουπροφαίνη δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν η βουπροφαίνη χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν συντομότερη.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προγεννητικής παρακολούθησης για ολιγοδράμιο και στένωση του αρτηριακού πόρου μετά από έκθεση στην βουπροφαίνη για αρκετές ημέρες από την 20ή εβδομάδα της κύησης και μετά. Η βουπροφαίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστούν ολιγοδράμιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλα οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν το έμβryo σε:

- καρδιοαναπνευστική τοξικότητα (πρόωρη στένωση/κλείσιμο του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)

- διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραπάνω).

τη μητέρα και το νεογνό, κατά το τέλος της κύησης, σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, ένα αντισυσσωρευτικό αποτέλεσμα που μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις.
  - αναστολή των σπασμένων της μήτρας με αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή την παράταση του τοκετού.
- Συνεπώς, η βουπροφαίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).
- Συνεπώς, εάν είναι δυνατόν, η χρήση του Panadol Plus θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τους πρώτους έξι μήνες της κύησης και αντενδείκνυται κατά τους τελευταίους τρεις μήνες της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γαλουχία

Η βουπροφαίνη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν σε πολύ μικρές ποσότητες (0,0008% της μητρικής δόσης) στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστές επιβλαβείς επιδράσεις σε βρέφη. Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, αλλά όχι σε κλινικά σημαντική ποσότητα. Με βάση τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα δεν αντενδείκνυται ο θηλασμός. Συνεπώς, δεν είναι απαραίτητο να διακόψετε τον θηλασμό για βραχυχρόνια θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση αυτού του προϊόντος.

##### Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση κυκλο-οξυγενάσης/προσταγλανδινών μπορεί να βλάψουν τη γυναικεία γονιμότητα με επίδραση στην ωορρηξία και δεν συνιστώνται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Αυτό είναι αναστρέψιμο με τη διακοπή της θεραπείας. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολία να συλλάβουν ή υποβλάθονται σε έρευνα στεροειδών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του προϊόντος.

##### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, υπνηλία, κόπωση και οπτικές διαταραχές είναι πιθανές μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Εάν επηρεαστούν, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

##### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές δοκιμές με αυτό το προϊόν δεν έχουν δείξει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από εκείνες για την βουπροφαίνη ή την παρακεταμόλη χωριστά.

Ο ακόλουθος πίνακας παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που εμφάνισαν ασθενείς που έλαβαν μόνο βουπροφαίνη ή μόνο παρακεταμόλη σε βραχυχρόνια και μακροχρόνια χρήση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί μόνο με βουπροφαίνη ή μόνο με παρακεταμόλη παρατίθενται παρακάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. <http://www.kitirinkarta.gr>.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Αιμοποιητικές διαταραχές <sup>1</sup>	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία με κνίδωση και κνησμό <sup>2</sup> Σεβασρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, γλώσσας και λαιμού, δύσπνοια, ταχυκαρδία, υπόταση (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα ή σοβαρά καταπληξία) <sup>2</sup>	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση, κατάθλιψη και ψευδαίσθησεις	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία και ζάλη Άσπλητ μηνιγγίτιδα <sup>3</sup> , παραισθησία, οπτική νευρίτιδα και υπνηλία	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές και ήλιγγος	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια και οίδημα <sup>4</sup>	Πολύ σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση <sup>5</sup>	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Αναπνευστική αντιδραστικότητα που περιλαμβάνει: άσθμα, παροξυσματικό άσθμα, βρογχόσπασμο και δύσπνοια <sup>6</sup>	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία και καυκάκη δυσφορία <sup>7</sup> Πεπτικό έλκος, διάρρηξη ή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μέλαινα, αιματέμεση <sup>8</sup> , εξέγκωση του στόματος, παροξυσματική κολίτιδα και νόσος του Crohn <sup>9</sup> γαστρίτιδα, παγκρεατίτιδα, πεπτικά και δυσκοιλιότητα	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, πατίτιδα και ίκτερος <sup>9</sup>	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερδερμία Διάφορα δερματικά εξανθήματα <sup>9</sup>	Συχνές Όχι συχνές
	Πομφολυώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson, του πολύμορφου ερυθρού και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης <sup>2</sup> . Αποφολιδωτικές δερματοπάθειες, πορφύρα	Πολύ σπάνιες
	Φαρμακευτική αντίδραση με παραισθησία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίωση (AGEP) Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	Μη γνωστές συχνότητες
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Νεφροτοxicότητα σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας, του νεφρωτικού συνδρόμου και της οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας <sup>9</sup>	Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση και αίσθημα κακουχίας	Πολύ σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση και μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας με την παρακεταμόλη, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος. Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαίρινη και αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων.	Συχνές Όχι συχνές

##### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

1 Παραδείγματα περιλαμβάνουν ακοκκιοκυτταραιμία, ανομία, απλαστική ανομία, αιμολυτική ανομία, λευκopenία, ουδετεροpenία, παγκυτταροpenία και θρομβopenία. Οι πρώιμες ενδείξεις είναι πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακά στοματικά έλκη, συμπτώματα ομαλάζοντα της γρίπης, σοβαρή εξάνθηση, ανεξήγητη αιμορραγία και μώλωπα και μινιγοραγία.

2 Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές μπορεί να συνιστούν σε (α) μη

ειδικές αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλαξία, (β) δραστηριότητα της αναπνευστικής οδού, π.χ. άσθμα, επιδεινωθέν άσθμα, βρογχόσπασμος ή δύσπνοια, ή (γ) διάφορες δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων εξανθημάτων διαφόρων τύπων, κνησμού, κνίδωσης, πορφύρας, αγγειοοιδήματος και, σπανιότερα, αποσφολιδωτικών και πομφολυγώδων δερματοπαθειών (συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθήματος).

**3** Ο παθογενετικός μηχανισμός της επαγόμενης από φάρμακα άσηπτης μηνιγγίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την άσηπτη μηνιγγίτιδα που σχετίζεται με ΜΣΑΦ υποδεικνύουν αντίδραση υπερευαίσθησίας (λόγω χρονικής συσχέτισης με τη λήψη φαρμάκου, και εξαφάνιση των συμπτωμάτων κατόπιν διακοπής του φαρμάκου). Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις άσηπτης μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υπάρχουσες αυτοάνοσες διαταραχές (όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και μικτή νόσος του συνδετικού ιστού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβουπροφαίνη, με συμπτώματα όπως: δυσκαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, πυρετό ή αποπροσανατολισμό (βλ. παράγραφο 4.4).

**4** Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2400 mg/ημέρα) μπορεί να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

**5** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται συχνότερα είναι γαστρεντερικής φύσης.

**6** Μερικές φορές θανατηφόρα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

**7** Βλ. παράγραφο 4.4.

**8** Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική νέκρωση και ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.9).

**9** Ειδικά σε μακροχρόνια χρήση, που σχετίζεται με αυξημένη ουρία ορού και οίδημα.

Περίληψη επίσης θλώδην νέκρωση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσεις κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040357

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

#### 4.9 Υπερδοσολογία

##### Παρακεταμόλη

Ηπατική βλάβη είναι πιθανή σε ενήλικες που έχουν λάβει 10 g (ισοδύναμα με 20 δισκία) ή περισσότερο παρακεταμόλης. Η κατάποση 5 g (ισοδύναμα με 10 δισκία) ή περισσότερο παρακεταμόλης μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη εάν ο ασθενής έχει έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Βρίσκεται σε μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, φαινοβαρβιτάλη, φαινοϊαμίνη, πρωμιδόνη, ριφαμπικίνη, υπεροξείδιο (St John's Wort) ή άλλα φάρμακα που επάγουν ηπατική ενζύμωση.  
- Καταναλώνει τακτικά αλκοόλ που υπερβαίνει τις συνηθισμένες ποσότητες.

- Είναι πιθανό να έχει εξαντλημένα αποθέματα γλυταθεινών π.χ. σε διατροφικές διαταραχές, κυστική ίνωση, λοίμωξη HIV, αστία, καχεξία.

##### Συμπτώματα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τις πρώτες 24 ώρες περιλαμβάνουν ωχρότητα, ναυτία, έμετο, ανορεξία και κοιλιακό άλγος. Ηπατική βλάβη μπορεί να γίνει εμφανής 12 έως 48 ώρες μετά την κατάποση, καθώς οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας καθίστανται μη φυσιολογικές. Μπορεί να εκδηλωθούν αναμιαλίες του μεταβολισμού της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση. Σε σοβαρή δηλητηρίαση, η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εξελιχθεί σε εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, εγκεφαλικό οίδημα και θάνατο. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σοληναριακή νέκρωση, που υποδεικνύεται έντονα από άλγος νεφρικής χώρας, αιματοουρία και πρωτεϊνουρία, μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη και ανουρία σοβαρής ηπατικής βλάβης. Έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες και παγκρεατίτιδα.

##### Διαχείριση

Η άμεση θεραπεία είναι απαραίτητη για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης. Παρά την έλλειψη σημαντικών πρώιμων συμπτωμάτων, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται επειγόντως σε νοσοκομείο για λήψη άμεσης ιατρικής φροντίδας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιορίζονται σε ναυτία ή έμετο και μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τη σοβαρότητα της υπερδοσολογίας ή τον κίνδυνο οργανικής βλάβης. Η διαχείριση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με ενεργό άνθρακα εάν η υπερδοσολογία έχει ληφθεί εντός 1 ώρας. Η ενεργό άνθρακα παρακεταμόλης στο πλάσμα θα πρέπει να μετράται στις 4 ώρες μετά την κατάποση ή αργότερα (πρωιμότερες μετρήσεις συγκέντρωσης είναι αναξιόπιστες).

Η θεραπεία με Ν-ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως και 24 ώρες μετά την κατάποση παρακεταμόλης. Ωστόσο, το μέγιστο προστατευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται έως και 8 ώρες μετά την κατάποση. Η αποτελεσματικότητα του αντιόξου μειώνεται απότομα μετά από αυτό το διάστημα.

Εάν απαιτείται, θα πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή ενδοφλέβια Ν-ακετυλοκυστεΐνη, σύμφωνα με το καθορισμένο δοσολογικό σχήμα. Εάν ο εμετός δεν αποτελεί πρόβλημα, από στόματος χορηγούμενη μεθειονίνη μπορεί να είναι μια κατάλληλη εναλλακτική λύση για απομακρυσμένες περιοχές, εκτός νοσοκομείου.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πέραν των 24 ωρών από την κατάποση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

##### Ιβουπροφαίνη

Στα παιδιά, η κατάποση περισσότερων από 400 mg/kg ιβουπροφαίνης μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα. Στους ενήλικες, η επίδραση της δόσης στην απόκριση είναι λιγότερο σαφής. Ο χρόνος ημίσειας ζωής σε υπερδοσολογία είναι 1,5-3 ώρες.

##### Συμπτώματα

Οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν προσλάβει κλινικά σημαντικές ποσότητες ΜΣΑΦ δεν θα αναπτύξουν κάτι περισσότερο από ναυτία, έμετο, επιγαστρικό άλγος ή σπανιότερα διάρροια. Εμβόες, κεφαλαλγία και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα είναι επίσης δυνατές. Σε πιο σοβαρή δηλητηρίαση, παρατηρούνται τοξικά από το κεντρικό νευρικό σύστημα, που εκδηλώνεται ως υπνηλία, περιστασιακά διέγερση και αποπροσανατολισμός ή κόπωση. Περιστασιακά οι ασθενείς αναπτύσσουν σπασμούς. Σε σοβαρή δηλητηρίαση μπορεί να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση και ο χρόνος προθρομβίνης/INR μπορεί να παραταθεί, πιθανώς λόγω παρεμβολής στις δράσεις των κυκλοφορούντων παραγόντων πήξης. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική βλάβη μπορεί να εκδηλωθεί εάν υπάρχει ταυτόχρονα αφυδάτωση. Η παρόξυνση του άσθματος είναι πιθανή σε ασθματικούς.

##### Διαχείριση

Η διαχείριση θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική και να περιλαμβάνει τη διατήρηση ανοικτής αναπνευστικής οδού και την παρακολούθηση των καρδιακών και ζωτικών σημείων μέχρι τη σταθεροποίηση. Εξετάστε το ενδεχόμενο της από στόματος χορήγησης ενεργού άνθρακα εάν ο ασθενής σας παρουσιάζει εντός 1 ώρας από την κατάποση μιας δυναμικά τοξικής ποσότητας. Εάν είναι συχνολή ή παρατεταμένοι, οι ασπασμοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορηγούμενη διαζεπάμ ή λοραζεπάμ. Χορηγήστε βρογχοδιασταλτικά για άσθμα.

#### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

##### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά - Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά - παρακεταμόλη, συνδυασμοί εξαιρουμένων ψυχοληπτικών  
Κωδικός ATC: N02BE51

Οι φαρμακολογικές δράσεις της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης διαφέρουν ως προς τη θέση και τον τρόπο δράσης τους. Αυτοί οι συμπληρωματικοί τρόποι δράσης είναι συνεργικοί, γεγονός που επιφέρει μεγαλύτερη αναλγησία και αντιπυρεξία από ό,τι τα ενεργά συστατικά μεμονωμένα.

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα ΜΣΑΦ που έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά του στα κοινά περιστασιακά μοντέλα φλεγμονής σε ζώα αναστέλλοντας τη σύνθεση προσταγλανδινών.

Οι προσταγλανδίνες ευαισθητοποιούν τις αλγαισθητικές προσαγωγές νευρικές απολήξεις σε μεσοαλβιτρίνη όπως η βροδυκίνη. Συνεπώς, η ιβουπροφαίνη επιφέρει αναλγητικό αποτέλεσμα μέσω περιφερικής αναστολής του ισοενζύμου κυκλο-οξυγενάση-2 (COX-2) με επακόλουθη μείωση της ευαισθητοποίησης των αλγαισθητικών νευρικών απολήξεων. Η ιβουπροφαίνη έχει επίσης αποδείξει ότι αναστέλλει την επαγόμενη μεταμόρφωση λευκοκυττάρων σε περιοχές φλεγμονής. Η ιβουπροφαίνη έχει εξέλκωση δράση εντός του νωτιαίου μυελού λόγω, εν μέρει, της αναστολής της COX. Η αντιπυρετική δράση της ιβουπροφαίνης προέρχεται από την κεντρική αναστολή των προσταγλανδινών στον υποθάλαμο. Η ιβουπροφαίνη αναστέλλει αναστρέψιμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Στους ανθρώπους, η ιβουπροφαίνη μειώνει το φλεγμονώδες άλγος, τα οίδημα και τον πυρετό.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Ορισμένες φαρμακοδυναμικές μελέτες δείχνουν ότι όταν ελήφθησαν εφάπαξ δόσεις ιβουπροφαίνης 400 mg εντός 8 ωρών πριν ή εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος άμεσης αποδέσμευσης (81 mg), παρατηρήθηκε μείωση επίδραση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον σχηματισμό θρομβολεξίνης ή στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αν και υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με την παρέκταση στην των δεδομένων στην κλινική κατάσταση, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροχρόνια χρήση ιβουπροφαίνης μπορεί να μειώσει την καρδιοπροστατευτική επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Καμία κλινικά σημαντική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή για περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παρακεταμόλης δεν έχει ακόμη πλήρως καθοριστεί. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που υποστηρίζουν την υπόθεση μιας κεντρικής αναλγητικής δράσης. Διάφορες βιοχημικές μελέτες υποδεικνύουν αναστολή της κεντρικής COX-2 δραστηριότητας. Η παρακεταμόλη μπορεί επίσης να διεγείρει τη δραστηριότητα των καπνόντων οδών 5-υδροξυτριπταμίνης (σεροτονίνης) που αναστέλλουν τη μετάδοση αλγαισθητικού σήματος στον νωτιαίο μυελό. Στοιχεία έχουν καταδείξει ότι η παρακεταμόλη είναι ένας πολύ ασθενής αναστολέας των περιφερικών COX-1 και COX-2 ισοενζύμων.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης έχει καταδειχθεί στον πόνο που σχετίζεται με κεφαλαλγία, οδοντικό πόνο και δυσμηνόρροια, και στον πυρετό.

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί σε ασθενείς με πόνο και πυρετό που σχετίζονται με κρυολόγημα και γρίπη και σε μοντέλα πόνου όπως πονόλαιμος, μυϊκός πόνος ή τραυματισμός μαλακών μοριών και οσφραλγία.

Αυτό το προϊόν είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για τον πόνο που απαιτεί ισχυρότερη ανακούφιση από αυτή που επιτυγχάνεται με ιβουπροφαίνη 400 mg ή παρακεταμόλη 1000 mg μεμονωμένα, και ταχύτερη ανακούφιση από αυτή που επιτυγχάνεται με την ιβουπροφαίνη.

##### Περίληψη κλινικών δεδομένων 2 δισκίων

Μια τυχοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη με τον συνδυασμό χρησιμοποιώντας το μοντέλο οξέος πόνου του μετεγχειρητικού οδοντικού πόνου. Οι μελέτες δείχνουν ότι:

- Αυτό το προϊόν παρέχει αποτελεσματικότερη ανακούφιση από τον πόνο συγκριτικά με την παρακεταμόλη 1000 mg (p<0,0001) και την ιβουπροφαίνη 400 mg (p<0,05) που είναι κλινικά και στατιστικά σημαντική.
- Αυτό το προϊόν έχει ταχεία έναρξη δράσης σε «επιβεβαιωμένη αισθητή ανακούφιση από τον πόνο» που επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο σε 18,3 λεπτά. Η έναρξη της δράσης ήταν σημαντικά ταχύτερη από ό,τι για την ιβουπροφαίνη 400 mg (23,8 λεπτά, p=0,0015). Η «ουσιαστική ανακούφιση από τον πόνο» για αυτό το προϊόν επιτεύχθηκε σε μέσο διάστημα 44,6 λεπτών, το οποίο ήταν σημαντικά ταχύτερο από ό,τι για την ιβουπροφαίνη 400 mg (70,5 λεπτά, p<0,0001). Η διάρκεια της αναλγησίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για αυτό το προϊόν (9,1 ώρες) σε σύγκριση με την παρακεταμόλη 500 mg (4 ώρες) ή 1000 mg (5 ώρες).

- Η συνολική αξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης από τα υποκείμενα έδειξε υψηλά επίπεδα ικανοποίησης με το 93,2% να αξιολογεί το προϊόν ως «καλό», «πολύ καλό» ή «εξαιρετικό» στην επίτευξη ανακούφισης από τον πόνο. Το προϊόν σταθερού συνδυασμού είχε σημαντικά καλύτερη απόδοση από την παρακεταμόλη 1000 mg (p<0,0001).

Μια τυχοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη κλινική μελέτη διεξήχθη με το προϊόν για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου του γόνατος. Η μελέτη έδειξε ότι:

- Το προϊόν παρέχει αποτελεσματικότερη ανακούφιση από τον πόνο συγκριτικά με την παρακεταμόλη 1000 mg σε βραχυχρόνια θεραπεία (p<0,01) και μακροχρόνια θεραπεία (p<0,01).

- Η συνολική αξιολόγηση του προϊόντος από τα υποκείμενα της μελέτης έδειξε υψηλά επίπεδα ικανοποίησης με το 60,2% να αξιολογεί το προϊόν ως «καλό» ή «εξαιρετικό» ως μακροχρόνια θεραπεία για επώδυνο γόνατο. Το προϊόν είχε σημαντικά καλύτερη απόδοση από την παρακεταμόλη 1000 mg (p<0,001).

##### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

###### Ιβουπροφαίνη

###### Απορρόφηση

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται καλά από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα επίπεδα της ιβουπροφαίνης στο πλάσμα από αυτό το προϊόν ανικνεύονται από τα 5 λεπτά, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών μετά την κατάποση με άδειο στομάχι. Όταν από το προϊόν ελήφθη με τροφή, τα μέγιστα επίπεδα ιβουπροφαίνης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα και καθυστερήσαν κατά 25 λεπτά (διάμεση τιμή), αλλά η συνολική έκταση της απορρόφησης ήταν ισοδύναμη.

###### Κατανάλωση

Η ιβουπροφαίνη συνδέεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η ιβουπροφαίνη διαχέεται στο αρθρικό υγρό. Σε περιορισμένες μελέτες, η ιβουπροφαίνη εμφανίζεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις.

**Βιομετασχηματισμός**

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δύο κύριους μεταβολίτες με κύρια απέκκριση μέσω των νεφρών, είτε ως έχουν είτε ως μειζονες συζευξεις, μαζί με αμελητέα ποσότητα αμετάβλητης ιβουπροφαίνης.

**Αποβολή**

Η απέκκριση μέσω των νεφρών είναι τόσο ταχεία όσο και πλήρης. Ο χρόνος ημίζωσης της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ιβουπροφαίνης στους ηλικιωμένους.

**Παρακαταμολή****Απορρόφηση**

Η παρακαταμολή απορροφάται εύκολα από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα επίπεδα στο πλάσμα της παρακαταμολής από αυτό το προϊόν ανικνεύονται από τα 5 λεπτά με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται στις 0,5-0,67 ώρες μετά την κατάποση με άδειο στομάχι. Όταν αυτό το προϊόν ελήφθη με τροφή, τα μέγιστα επίπεδα παρακαταμολής στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα και καθυστερήσαν κατά 55 λεπτά (διάμεση τιμή), αλλά η συνολική έκταση της απορρόφησης ήταν ισοδύναμη.

**Καταννομή**

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα στις συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, αν και είναι δόσοεξαρτώμενη.

**Βιομετασχηματισμός**

Η παρακαταμολή μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Ένας δευτερεύων υδροξυλιωμένος μεταβολίτης που παράγεται συνήθως σε πολύ μικρές ποσότητες από οξειδάσες μικτής λειτουργίας στο ήπαρ και ο οποίος συνήθως αποξινώνεται με σύζευξη με ηπατική γλουταθειόνη μπορεί να συσσωρευτεί μετά από υπερδοσολογία παρακαταμολής και να προκαλέσει ηπατική βλάβη.

**Αποβολή**

Η παρακαταμολή απεκκρίνεται στα ούρα κυρίως ως γλυκουρονίδιο και θειικές ενώσεις, με περίπου το 10% συζευγμένο με γλουταθειόνη. Λιγότερο από 5% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη παρακαταμολή. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι περίπου 3 ώρες.

Δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της παρακαταμολής στους ηλικιωμένους. Η βιοδιαθεσιμότητα και τα φαρμακοκινητικά προφίλ της ιβουπροφαίνης και της παρακαταμολής που λαμβάνονται ως αυτό το προϊόν δεν μεταβάλλονται όταν λαμβάνονται σε συνδυασμό ως εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δόση.

Αυτό το προϊόν παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας μια τεχνολογία που απελευθερώνει τόσο την ιβουπροφαίνη όσο και την παρακαταμολή ταυτόχρονα, έτσι ώστε τα δραστικά συστατικά να παρέχουν ένα συνδυαστικό αποτέλεσμα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το τοξικολογικό προφίλ ασφάλειας της ιβουπροφαίνης και της παρακαταμολής έχει τεκμηριωθεί σε παράματα σε ζώα και σε ανθρώπους από εκτεταμένη κλινική εμπειρία. Συμβατικές μελέτες που χρησιμοποιούν τα επί του παρόντος αποδεκτά πρότυπα για την αξιολόγηση της τοξικότητας της παρακαταμολής στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη δεν είναι διαθέσιμες. Δεν υπάρχουν νέα προκλινικά δεδομένα σχετικά για τον συνταγογράφοντα Ιατρό τα οποία να είναι πρόσθετα στα δεδομένα που παρουσιάζονται ήδη στην παρούσα Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΙΕΣ****6.1 Κατάλογος εκδόχων****Πυρήνας δισκίου:**

Διοσταυρούμενη νατριοχός καρμελλόζη, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, Στεατικό οξύ, Στεατικό μαγνήσιο.

**Επικάλυψη λεπτού υμένιου:**

Εμβολιασμένο συμπολυμερές πολυαιθυλογλυκόλης - πολυβινυλαλκοόλης, Τάλκης, Μαργαριταρένια χρωστική ουσία με βάση τη μαρμαρυγία, Μονοκαπρυλοκαπρική γλυκερόλη, Πολυβινυλαλκοόλη, Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα Panadol Plus 500 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες PVC/PVdC/Alu που περιέχουν 10 ή 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε φιάλη HDPE με καπάκι LDPE που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Haleon Ελλάς Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρεία, με διακριτικό τίτλο Haleon Ελλάς, Λεωφόρος Κηφισίας 11, 151 23 Μαρούσι Αττικής, Ελλάδα  
Τηλ.: 2102217200

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

63608/31-05-2024

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31-05-2024

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

16-07-2024

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή  
και αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες  
για ΟΛΑ τα φάρμακα, συμπληρώνοντας την  
“ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”**

**Φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Panadol Extra (500+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. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

**Μορφή:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

**Περιγραφή:** Λευκά έως υπόλευκα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ωοειδούς σχήματος, με χαραγμένο το «xP» (με το P στο εσωτερικό ενός κύκλου) στη μία πλευρά και το «-» στην άλλη πλευρά.

**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 χρήσης****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 ≥ 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, Ειδικόί 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 δεν 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 αντροποποιημένης ενεργού ηπατοπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ήπια έως μέτρια ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
- συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχοληρυθραιμία)
- χρόνιου αλκοολισμού
- χρόνιας πηλμμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλυταθεινής)
- αφυδάτωσης.

Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικόί 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 υπερβεί 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**

- Υπερευαίσθησία 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

**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. παράγραφο 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 στον θάνατο. Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις:

- Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχοληρυθραιμία) (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικόί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία»)
- Σοβαρές νεφρικές ανεπάρκειες (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικόί 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 πηλμμελούς θρέψης, ψηψιμίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλυταθεινής)
- 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 γλυταθεινής, η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της μεταβολικής οξέωσης. Συνιστάται προσοχή όταν η φλουκλοξαικλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης

με αυξημένο χόλαμο ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σίτη ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιηθεί οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Μετά τη συγχρόνηση φλουκλοξαικλίνης και παρακεταμόλης, συνιστάται στενή παρακολούθηση για τον εντοπισμό οξεοβατικών διαταραχών, συγκεκριμένα της HAGMA, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης για 5-οξηπρόλη 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 αποφευχθεί 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει καφεΐνη, η οποία μπορεί να δώσει θετική αντίδραση στον έλεγχο του αντιντοπαρισματος.

**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 (t½) της αποβολής της παρακεταμόλης. Η χολεσταταμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης που είναι το κύριο δραστικό συστατικό του Panadol Extra, ενώ η μετοκλοπραμίδα και η δομπεριδόνη αυξάνουν τον ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φανοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, καρβονμαζεπίνη, ριφαμπικίνη κλπ) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, Ιντερφερόνες), καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Σε ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλητικά 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 σύζευξη 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 κομμορίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομολοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομολοποιημένης 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 φαινοϋτοίνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινοϋτοίνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας.

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

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

**Φλουκλοξαικλίλη**  
Συνιστάται προσοχή όταν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοξαικλίλη, καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση έχει συσχετιστεί με μεταβολικό οξέωση με αυξημένο χόλαμο ανιόντων (HAGMA), ειδικότερα σε ασθενείς με παραγόντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

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

**4.6 Γοιμότητα, κύηση και γαλουχία**  
**Κύηση**  
Δε συνιστάται η χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης.

**Παρακεταμόλη**  
Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να συμβουλευτούν τον 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 δεν συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη, λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου αυθόρμητης αποβολής που σχετίζεται με την κατανάλωση καφεΐνης.

**Θηλασμός**  
Δεν 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 Επιδράσεις 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 επόμενη – 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 (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές 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
<b>Παρακεταμόλη</b>		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Ανογκοκυτταραιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστή Μη γνωστή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Υπερευαισθησία	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχόσπασμος σε ασθενείς ευαίσθητους στο ακετυλοσαλικυλικό και άλλα ΜΣΑΦ	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική δυσλειτουργία Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατική νέκρωση Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια Μη γνωστή Μη γνωστή Μη γνωστή
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)	Μη γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Μη γνωστή Μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνησμός	Μη γνωστή Μη γνωστή Πολύ σπάνια Μη γνωστή Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστή
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σκίαση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σκίαση αυξημένη	Μη γνωστή Μη γνωστή Μη γνωστή
<b>Καφεΐνη</b>		
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, ανογκοκυτταραιμία, μεθαμοσφαιριναίμια, 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 φυλκταίνωση, 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.

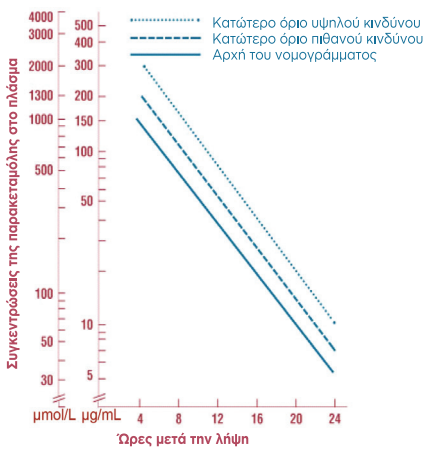
**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσεων κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της αξέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογειών 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitirinkarta.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 στον 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 πατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκαρλοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και θάνατο. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, υπερίδρωση, λήθαργο, κοιλιακό άλγος ζάλη, σύγχυση, πτώση της πίεσης, αρρυθμίες και ίκτερο. Παρότι 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 εγκαρλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκαρλίου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια. Εργαστηριακά αναπτύσσεται υπερχρωμαϊνοσπαιμία, υπερχολερυθριναιμία, γαλακτική οξυδρογονάνση 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 τρανοαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 2 εβδομάδες με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του ήπατος. Εντούτοις, σε ολίγο 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 πλημμυλή 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-βενζοκινονινης (NAPQI), η οποία αδραναιοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με μερκαπτοουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θειοδρυλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται. Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επαναρρώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης,

χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κάποιο βαθμό 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 φαίνεται να απομακρύνει από τον στομάχο 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 αντιόξιμου 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 νωτοτέρα. Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες από αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς τον χρόνο από τη λήψη (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιόξιμου κρατείται 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 κλινικά 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.ε. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.ε. 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 Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ.ε. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.ε. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg Β.Σ. σε 1000 κ.ε. 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 το στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg Β.Σ. και αν συνεχιστεί 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 το 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 αντιόξιμου. 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 συνήθη 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 έναν 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 αντιπλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ασθενής αναστολέας της βιόσύνθεσης 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 θερμορρυθμιστικά 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 ενδοκυτταρική δράση της καφεΐνης στην αναλγησία είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών: (i) του αποκλεισμού των περιφερικών δράσεων της αδενώσίνης που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου, (ii) της ενεργοποίησης των κεντρικών νωραδρενεργικών μονοπατιών που συστούν

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 στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ως εκ τούτου, η παρακεταμόλη ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό ασθενείας ή σε περιπτώσεις συγχρόνιας 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 αυχύνοντας το αναλγητικό αποτέλεσμα της παρακεταμόλης. Κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός παρακεταμόλης-καφεΐνης υπερέρχει 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 διάλυση του δισκίου σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με τον συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης. Στοιχεία φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι με το Panadol Extra ο χρόνος επίτευξης της θεραπευτικής συγκέντρωσης στο πλάσμα (4 μg/mL) είναι 10 λεπτά με άδειο και 22 λεπτά με γεμάτο στομάχι, δηλαδή 50% ταχύτερα σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με τον συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης. Ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης της παρακεταμόλης στο πλάσμα (Tmax) με το Panadol Extra είναι 15 λεπτά γρηγορότερα σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με τον συνδυασμό παρακεταμόλης και καφεΐνης. Επίσης, αποδεικνύεται ότι το εύρος της απορρόφησης της παρακεταμόλης τα πρώτα 30 λεπτά (AUC0-30) είναι περίπου 3 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με τα κοινά δισκία με τον 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 τον 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.

##### Καταννομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Στους ενήλικες, ο όγκος καταννομής 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 σπείλο είναι συγκρίσιμες. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 μg/mL. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσης της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμα της. Η σύνδεση 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 έναν τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποζητώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένος με κυστεΐνη και μερκαπτοϋρικό οξύ. Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θειικών ενώσεων, με τη μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα. Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορύνεται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές. Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλών λειτουργίας οξειδάσεων του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-ρ-βενζοκινόνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνηθισμένες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται σύζευγμένος με μερκαπτοουρίνη 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 ημιπερίοδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

##### Ειδικόι 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 τον 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 έναν 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 τον γαστρεντερικό σωλήνα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις να εμφανίζονται μεταξύ 5 και 120 λεπτών ανάλογα με τη δόση, την κατάσταση της υγείας και τα συγχρηγούμενα φάρμακα σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία για προοιματικό μεταβολισμό.

##### Καταννομή

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 ανθινών 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 στον 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 επακόλουθος κίνδυνος 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, αλγινικό οξύ, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, Opadry I (YS-1-7003) λευκό, κεκαθαρωμένο ύδωρ, κερι κωρναούβης.

##### **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 250 μm ή 300 μm οι οποίες καλύπτονται με φύλλο δύο στρώσεων από αλουμίνιο πάχους 20 μm και τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) πάχους 8 μm. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

##### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Haleon Ελλάς Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρεία, με διακριτικό τίτλο Haleon Ελλάς, Λεωφόρος Κηφισίας 11, 151 23 Μαρούσι Αττικής, Ελλάδα  
Τηλ.: 2102217200

#### **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**

29-07-2024

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή  
και αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες  
για ΟΛΑ τα φάρμακα, συμπληρώνοντας την  
“ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”**

**Φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.**