

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Panmigran 250 mg / 250 mg / 65 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέως, 250 mg παρακεταμόλης και 65 mg καφεΐνης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με το γράμμα «E» χαραγμένο στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Panmigran ενδείκνυται για ενήλικες για την άμεση θεραπεία της κεφαλαλγίας και των με ή χωρίς αύρα κρίσεων ημικρανίας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

#### Ενήλικες (18 ετών και άνω)

Για την κεφαλαλγία:

Η συνηθισμένη προτεινόμενη δόση είναι 1 δισκίο σε περίπτωση μετρίου πόνου και 2 δισκία σε περίπτωση έντονου πόνου. Εάν χρειαστεί, 1-2 επιπλέον δισκία μπορούν να ληφθούν με ένα διάστημα 4-6 ωρών μεταξύ των δόσεων. Ένα επιπλέον δισκίο μπορεί να ληφθεί με διάστημα 4 με 6 ωρών μεταξύ των δόσεων. Σε περίπτωση έντονου πόνου, μπορούν να ληφθούν 2 δισκία. Εάν απαιτείται μπορούν να ληφθούν επιπλέον 2 δισκία, με ένα διάστημα 4 με 6 ωρών μεταξύ των δόσεων. Το Panmigran προορίζεται για χρήση κατά επεισόδιο, μέχρι 4 ημέρες για την κεφαλαλγία.

Για την ημικρανία:

Να ληφθούν 2 δισκία όταν εμφανιστούν τα συμπτώματα. Εάν απαιτείται μπορούν να ληφθούν επιπλέον 2 δισκία, με ένα διάστημα 4 με 6 ωρών μεταξύ των δόσεων.

Το Panmigran προορίζεται για χρήση κατά επεισόδιο, μέχρι 3 ημέρες για την ημικρανία.

Και για την κεφαλαλγία και για την ημικρανία η λήψη πρέπει να περιορίζεται στα 6 δισκία σε 24 ώρες. Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγαλύτερο διάστημα ή σε μεγαλύτερη δοσολογία χωρίς πρώτα να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Πίνετε ένα ολόκληρο ποτήρι νερό με κάθε δόση.

#### Παιδιά και έφηβοι (κάτω των 18 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Panmigran στα παιδιά και τους εφήβους δεν έχει αξιολογηθεί. Συνεπώς, η χρήση του Panmigran στα παιδιά και στους εφήβους δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

## Ηλικιωμένοι

Βασιζόμενοι σε γενικές ιατρικές εκτιμήσεις, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση σε ηλικιωμένους, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος.

## Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής ή νεφρικής νόσου στη φαρμακοκινητική του Panmigran δεν έχει αξιολογηθεί. Λόγω του μηχανισμού δράσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέως και της παρακεταμόλης, το Panmigran μπορεί να ενισχύσει την νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Για το λόγο αυτό το Panmigran αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια (π.χ.  $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική ή με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR > 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, την παρακεταμόλη, την καφεΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς στους οποίους η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως η δικλοφενάκη ή η ιβουπροφένη, επισπεύδει τις κρίσεις άσθματος, το βρογχόσπασμο, το αγγειοοίδημα, την κνίδωση ή την οξεία ρινίτιδα.
- Γαστρικό ή εντερικό έλκος εν ενεργεία, γαστρεντερική αιμορραγία ή διάτρηση και σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικής εξέλκωσης.
- Αιμοφιλία ή άλλες αιμορραγικές διαταραχές.
- Σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια ( $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ )
- Σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια
- Πρόσληψη άνω των 15 mg μεθοτρεξάτη εβδομαδιαίως (βλ. παράγραφο 4.5)
- Τελευταίο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Γενικά:

- Το Panmigran δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φάρμακα που περιέχουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή παρακεταμόλη.
- Όπως και με άλλες θεραπείες για την οξεία ημικρανία, πριν την αντιμετώπιση μιας ημικρανίας σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως διαγνωστεί ως ασθενείς με ημικρανίες, και σε ασθενείς με ημικρανίες που παρουσιάζουν άτυπα συμπτώματα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αποκλειστούν άλλες πιθανές σοβαρές νευρολογικές καταστάσεις.
- Το Panmigran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς που εμφανίζουν έμετο σε ποσοστό  $> 20\%$  κατά τις κρίσεις ημικρανίας ή από ασθενείς που χρειάζονται ανάπαυση σε ποσοστό  $> 50\%$  κατά τις κρίσεις ημικρανίας.
- Εάν ο ασθενής δεν ανακουφιστεί από την ημικρανία από τη δόση των 2 πρώτων δισκίων Panmigran, τότε θα πρέπει να συμβουλευτεί ιατρό.
- Η παρατεταμένη χρήση οποιουδήποτε τύπου παυσίπονου για τον πονοκέφαλο μπορεί να επιβαρύνει την κατάσταση. Εάν η κατάσταση αυτή βιώνεται ή υπάρχουν υπόνοιες, ιατρικές συμβουλές πρέπει να λαμβάνονται και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να υπάρχει υπόνοια για τη διάγνωση κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων (MOH) σε ασθενείς που έχουν χρόνιες κεφαλαλγίες (15 ή περισσότερες ημέρες ανά μήνα) με ταυτόχρονη κατάχρηση φαρμάκων για τη θεραπεία του πονοκέφαλου για περισσότερο από 3 μήνες. Συνακόλουθα, αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να

χρησιμοποιείται για περισσότερες από 10 ημέρες ανά μήνα για περισσότερους από 3 μήνες.

- Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο αφυδάτωσης (π.χ. από ασθένεια, διάρροια, ή πριν ή μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση).
- Το Panmigran μπορεί να αποκρύψει τα σημεία και τα συμπτώματα λοίμωξης λόγω των φαρμακοδυναμικών του ιδιοτήτων.

Λόγω της παρουσίας ακετυλοσαλικυλικού οξέος:

- Η ταυτόχρονη χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος με άλλα συστηματικά ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανότητας για πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.5).
- Το Panmigran πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα, μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, αφυδάτωση, αρρυθμιστή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη.
- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε χαμηλές δόσεις μειώνει την απέκκριση ουρικού οξέος. Λόγω αυτού του γεγονότος, οι ασθενείς που τείνουν να έχουν μειωμένη απέκκριση ουρικού οξέος μπορεί να εμφανίσουν κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας.
- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι γνωστό ότι προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού που μπορεί να επιδεινώσει την υπέρταση, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και τη νεφρική δυσλειτουργία.
- Το Panmigran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου αφυδρογονάση της φωσφορικής-6-γλυκόζης (G6PD), καθότι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση ή αιμολυτική αναιμία. Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμόλυσης είναι π.χ. υψηλή δοσολογία, πυρετός ή οξείες λοιμώξεις.
- Το Panmigran μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τάση για αιμορραγία κατά τη διάρκεια και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις (συμπεριλαμβανομένων και χειρουργικών επεμβάσεων ήσσονος σημασίας π.χ. οδοντιατρικές εξαγωγές) λόγω της ανασταλτικής δράσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων η οποία παραμένει για περίπου 4 με 8 ημέρες μετά τη χορήγηση.
- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μειώνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και αυξάνει τον χρόνο αιμορραγίας. Μπορεί να εμφανιστούν αιματολογικές και αιμορραγικές επιδράσεις και μπορεί να είναι σοβαρές. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν τυχόν ασυνήθιστα συμπτώματα αιμορραγίας στον γιατρό τους.
- Το Panmigran δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με αντιπηκτικά ή άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων χωρίς ιατρική επίβλεψη (βλ. παράγραφο 4.5). Ασθενείς με προβλήματα αιμόστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Προσοχή απαιτείται σε περίπτωση μητρορραγίας ή μηνορραγίας.
- Αν προκύψει γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση σε ασθενείς που λαμβάνουν Panmigran, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί. Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση, που μπορεί να είναι θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών επεισοδίων. Γενικά αυτά έχουν πιο σοβαρές συνέπειες στους ηλικιωμένους. Ο κίνδυνος για γαστρεντερική αιμορραγία μπορεί να ενισχυθεί από το αλκοόλ, τα κορτικοστεροειδή και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).
- Το Panmigran μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση βρογχοσπασμού και να επάγει τις εξάρσεις άσθματος (λεγόμενη ανοχή σε αναλγητικά / άσθμα αναλγητικών) ή άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Παράγοντες κινδύνου είναι η παρουσία βρογχικού άσθματος, εποχική αλλεργική ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή χρόνια λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (ειδικά αν

σχετίζονται με συμπτώματα που παρουσιάζουν ομοιότητα με αυτά της αλλεργικής ρινίτιδας). Αυτό επίσης ισχύει για ασθενείς που εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. δερματικές αντιδράσεις, κνησμός, κνίδωση) σε άλλες ουσίες. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (ετοιμότητα για επείγουσα κατάσταση).

- Το Panmigran δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και έφηβους κάτω των 18 ετών, εκτός εάν ενδείκνυται ειδικά επειδή υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και του συνδρόμου του Reye όταν χορηγείται σε παιδιά και έφηβους. Το σύνδρομο του Reye είναι μία πολύ σπάνια ασθένεια, που επηρεάζει τον εγκέφαλο και το ήπαρ και μπορεί να είναι θανατηφόρα.
- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αλλοιώσει τις εξετάσεις της θυρεοειδικής λειτουργίας λόγω ψευδώς χαμηλών συγκεντρώσεων λεβοθυροξίνης (T<sub>4</sub>) ή τριιωδοθυρονίνης (T<sub>3</sub>) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **Λόγω της παρουσίας παρακεταμόλης:**

- Η υπερδοσολογία παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει σε θάνατο. Η υποκείμενη ηπατική νόσος αυξάνει τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με την παρακεταμόλη.
- Το συνολικό όφελος-κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία πριν από τη χρήση.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας σε ασθενείς με μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης, όπως αυτοί που είναι σοβαρά υποσιτισμένοι, ανορεξικοί, έχουν χαμηλό δείκτη μάζας σώματος ή είναι χρόνιοι βαρείς χρήστες αλκοόλ ή έχουν σήψη.
- Σε ασθενείς με καταστάσεις μειωμένης γλουταθειόνης, η χρήση παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης.
- Ο κίνδυνος τοξικότητας από την παρακεταμόλη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα δυνητικά ηπατοτοξικά φάρμακα ή φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα μικροσωμάτων (π.χ. ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, χλωραμφενικόλη, υπνωτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη). (βλ. παράγραφο 4.5).
- Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην λάβουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που περιέχουν παρακεταμόλη, λόγω του κινδύνου σοβαρής βλάβης του ήπατος σε περίπτωση υπερβολικής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.9).
- Τα οινόπνευματώδη ποτά πρέπει να αποφεύγονται ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, επειδή η χρήση αλκοόλ σε συνδυασμό με παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **Λόγω της παρουσίας καφεΐνης:**

- Το Panmigran θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, υπερθυρεοειδισμό και αρρυθμία.
- Ο/Η ασθενής θα πρέπει να περιορίσει τη χρήση προϊόντων που περιέχουν καφεΐνη όταν λαμβάνει το Panmigran, καθώς η υπερβολική καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει νευρική ευερεθιστότητα, αϋπνία και περιστασιακά ταχυκαρδία.

#### **Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα:**

Το Panmigran περιέχει 0,03 mg βενζοϊκού οξέος ανά δισκίο. Το βενζοϊκό οξύ μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο σε νεογέννητα μωρά (έως 4 εβδομάδων).

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

Τα φάρμακα συνδυασμού ακετυλοσαλικυλικού οξέος, παρακεταμόλης και καφεΐνης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ),

συμπεριλαμβανομένων των ειδικών αναστολέων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της κυκλοοξυγενάσης-2, καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες που μπορεί να προκληθούν από το κάθε συστατικό ξεχωριστά είναι γνωστές και δεν υπάρχει ένδειξη ότι αυτές μπορεί να αλλάξουν από τη συνδυασμένη χρήση. Δεν υπάρχουν σχετιζόμενες με την ασφάλεια αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της παρακεταμόλης.

#### **Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

Συνδυασμός ακετυλοσαλικυλικού οξέος με:	Πιθανό αποτέλεσμα:
Άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για γαστρεντερικά έλκη και αιμορραγίες λόγω των συνεργικών επιδράσεων. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση είναι απαραίτητη, εφόσον απαιτείται, η χρήση γαστροπροστασίας μπορεί να εξεταστεί για την προφύλαξη από γαστρεντερική βλάβη που επάγεται από τα ΜΣΑΦ. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Κορτικοστεροειδή	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για γαστρεντερική εξέλκωση ή αιμορραγία λόγω των συνεργικών επιδράσεων. Μπορεί να είναι σκόπιμο να εξεταστεί η χρήση γαστροπροστασίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κορτικοστεροειδή, ειδικά εάν είναι ηλικιωμένοι. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (π.χ. παράγωγα κουμαρίνης)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αυξήσει την αντιπηκτική δράση. Πρέπει να πραγματοποιείται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του χρόνου αιμορραγίας και του χρόνου προθρομβίνης. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση, δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Θρομβολυτικά	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία. Συγκεκριμένα, δε θα πρέπει να αρχίζει θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά από θεραπεία με αλτεπλάση σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση, δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ηπαρίνη και αντιαιμοπεταλιακά (π.χ. τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, σιλοσταζόλη)	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία. Πρέπει να πραγματοποιείται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του χρόνου αιμορραγίας. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση, δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (ΕΑΕΣ)	Θα μπορούσαν να επηρεάσουν την πήξη και τη δράση των αιμοπεταλίων όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, οδηγώντας σε αυξημένη εμφάνιση αιμορραγίας γενικά και ειδικά σε γαστρεντερική αιμορραγία. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται.
Φαινοτοΐνη	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αυξάνει τα επίπεδά της στον ορό. Η φαινοτοΐνη ορού θα πρέπει να παρακολουθείται.
Βαλπροϊκό	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει το μεταβολισμό του και έτσι μπορεί να αυξήσει την τοξικότητά του. Τα επίπεδα του βαλπροϊκού θα πρέπει να παρακολουθούνται.
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη,	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω της αναστολής της απέκκρισης του ουρικού νατρίου. Η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται.

κανρενοϊκό)	
Διουρητικά της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδη)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω του ανταγωνισμού και της αναστολής των ουρικών προσταγλανδινών. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ειδικά σε αφυδατωμένους ασθενείς. Εάν κάποιο διουρητικό χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, είναι αναγκαίο να διασφαλιστεί η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και της πίεσης του αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με διουρητικά.
Αντιπερτασικά (ACE-αναστολείς, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, αναστολείς διαύλων ασβεστίου)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω του ανταγωνισμού και της αναστολής των ουρικών προσταγλανδινών. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ηλικιωμένους ή αφυδατωμένους ασθενείς. Συνιστάται η σωστή παρακολούθηση της πίεσης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας και ο ασθενής θα πρέπει να ενυδατώνεται τακτικά. Σε περίπτωση συσχέτισης με βεραπαμίλη, θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται και ο χρόνος αιμορραγίας.
Ουρικοαπεκκριτικά (π.χ. προβενεσίδη, σουλφινοπυραζόνη)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω της αναστολής της σωληνοειδούς επαναρρόφησης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα ακετυλοσαλικυλικού οξέος στο πλάσμα.
Μεθοτρεξάτη ≤ 15 mg/εβδομάδα	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, όπως όλα τα ΜΣΑΦ, μειώνει τη σωληνοειδή έκκριση της μεθοτρεξάτης, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα και έτσι και την τοξικότητά της. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ δε συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης (βλέπε παράγραφο 4.3). Ο κίνδυνος μεταξύ της μεθοτρεξάτης και των ΜΣΑΦ πρέπει επίσης να εξεταστεί και στους ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, ιδιαίτερα σε εκείνους με αλλοιωμένη νεφρική λειτουργία. Εάν η συνδυασμένη θεραπεία είναι απαραίτητη, πρέπει να παρακολουθείται η πλήρης ανάλυση του αίματος, η ηπατική και νεφρική λειτουργία, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας.
Σουλφονουλορίες και ινσουλίνη	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αυξάνει την υπογλυκαιμική δράση τους, έτσι μπορεί να χρειαστεί κάποια μειωμένη αναπροσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών εάν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις σαλικυλικών. Συνιστάται έλεγχος για αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος.
Αλκοόλ	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για γαστρεντερική αιμορραγία. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται.

### Παρακεταμόλη

Συνδυασμός παρακεταμόλης με:	Πιθανό αποτέλεσμα:
Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων ή πιθανές ηπατοτοξικές ουσίες (π.χ. οινόπνευμα, ριφαμπικίνη,	Αυξάνουν την τοξικότητα της παρακεταμόλης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη ακόμα και με κατά τα άλλα αβλαβείς δόσεις παρακεταμόλης. Κατά συνέπεια, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.

ισονιαζίδη, υπνωτικά και αντιεπιληπτικά συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της φαινοτοΐνης και της καρβαμαζεπίνης)	
Χλωραμφαινικόλη	Η παρακεταμόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυξημένων συγκεντρώσεων χλωραμφαινικόλης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Ζιδοβουδίνη	Η παρακεταμόλη μπορεί να αυξήσει την τάση για ανάπτυξη ουδετεροπενίας. Κατά συνέπεια, πρέπει να πραγματοποιείται αιματολογική παρακολούθηση. Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται, εκτός αν παρακολουθείται από γιατρό.
Προβενεσίδη	Μεώνει την κάθαρση της παρακεταμόλης, και έτσι οι δόσεις της παρακεταμόλης θα πρέπει να μειώνονται όταν συνδυάζεται με αυτούς τους παράγοντες. Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά	Η επαναλαμβανόμενη χρήση παρακεταμόλης για περισσότερο από 1 εβδομάδα αυξάνει τις αντιπηκτικές δράσεις. Σποραδικές δόσεις παρακεταμόλης δεν έχουν σημαντική επίδραση.
Προπανθελίνη ή άλλους παράγοντες που οδηγούν στην επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης	Αυτοί οι παράγοντες καθυστερούν την απορρόφηση της παρακεταμόλης. Η γρήγορη ανακούφιση από τον πόνο μπορεί να καθυστερήσει ή να μειωθεί.
Μετοκλοπραμίδη ή άλλους παράγοντες που οδηγούν στην επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης	Αυτοί οι παράγοντες επιταχύνουν την απορρόφηση της παρακεταμόλης, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα και την έναρξη της αναλγησίας.
Χολεστυραμίνη	Μεώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης. Κατά συνέπεια, για να επιτευχθεί μέγιστη αναλγησία η χολεστυραμίνη δε θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε 1 ώρα από την παρακεταμόλη.

### Καφεΐνη

Συνδυασμός καφεΐνης με:	Πιθανό αποτέλεσμα:
Υπνωτικούς παράγοντες (π.χ. βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, αντισταμινικά, κ.α.)	Ταυτόχρονη χρήση μπορεί να μειώσει την υπνωτική δράση ή να ανταγωνιστεί τις αντισπασμωδικές δράσεις των βαρβιτουρικών. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται. Εάν απαιτείται, ο συνδυασμός μπορεί πιθανώς να είναι πιο χρήσιμος το πρωί.
Λίθιο	Η διακοπή της καφεΐνης αυξάνει τα επίπεδα του λιθίου του ορού, καθώς η νεφρική κάθαρση του λιθίου μπορεί να αυξηθεί από την καφεΐνη, κατά συνέπεια όταν διακοπεί η καφεΐνη, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση του λιθίου. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Δισουλφιράμη	Οι αλκοολικοί ασθενείς που αναρρώνουν χρησιμοποιώντας θεραπεία με δισουλφιράμη πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν τη χρήση της καφεΐνης ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος επιδείνωσης του συνδρόμου αποχής από το αλκοόλ

	λόγω της καρδιαγγειακής και εγκεφαλικής διέγερσης που προκαλείται από την καφεΐνη.
Ουσίες τύπου εφεδρίνης	Ο συνδυασμός τους μπορεί να έχει μια αυξημένη δυνατότητα εξάρτησης. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Συμπαθομιμητικά ή λεβοθυροξίνη	Ο συνδυασμός τους μπορεί να έχει μια ενισχυμένη επίδραση ταχυκαρδίας λόγω των συνεργικών δράσεων. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Θεοφυλλίνη	Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να μειώσει την απέκκριση της θεοφυλλίνης.
Αντιβακτηριακά τύπου κινολόνης (σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και πιπεμιδικό οξύ), τερβιναφίνη, σιμετιδίνη, φλουβοξαμίνη και από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά	Ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης αυξάνεται λόγω αναστολής του μονοπατιού του ηπατικού κυτοχρώματος P-450. Κατά συνέπεια, ασθενείς με ηπατικές διαταραχές, καρδιακές αρρυθμίες, ή λανθάνουσα επιληψία θα πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη καφεΐνης.
Νικοτίνη, φαινυτοΐνη και φαινυλπροπανολαμίνη	Αυτά μειώνουν το χρόνο ημιζωής αποβολής της καφεΐνης.
Κλοζαπίνη	Η καφεΐνη αυξάνει τα επίπεδα της κλοζαπίνης στον ορό λόγω της πιθανής αλληλεπίδρασης τόσο μέσω φαρμακοκινητικών όσο και μέσω φαρμακοδυναμικών μηχανισμών. Τα επίπεδα της κλοζαπίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.

Αλληλεπιδράσεις με εργαστηριακές εξετάσεις

- Υψηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα πολλών κλινικών-χημικών εργαστηριακών εξετάσεων.
- Η πρόσληψη παρακεταμόλης μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα του ουρικού οξέος όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος του φωσφοτανγκστικού οξέος και της γλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος οξειδάση / υπεροξειδάση της γλυκόζης.
- Η καφεΐνη μπορεί να αντιστρέψει τις επιδράσεις της διπυριδαμόλης και της αδενosίνης στη ροή του αίματος στο μυοκάρδιο, και συνεπώς να αλλοιώσει τα αποτελέσματα των απεικονιστικών εξετάσεων του εμφράγματος. Συνιστάται η κατανάλωση της καφεΐνης να διακοπεί τουλάχιστον 8 και 12 ώρες πριν από τη δοκιμή.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό το φάρμακο αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Panmigran σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα σε συνδυασμό ακετυλοσαλικυλικού οξέος, παρακεταμόλης και καφεΐνης (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κύηση και/ή την ανάπτυξη του εμβρύου/νεογνού. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, και καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχισσης

μετά από χρήση αναστολέων της σύνθεσης των προσταγλανδινών στα πρώτα στάδια της κύησης. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνει σε συνάρτηση με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε πειραματόζωα, η χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και τη θνησιμότητα του εμβρύου-νεογνού. Επιπλέον, αυξημένη εμφάνιση διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων καρδιακών, έχει αναφερθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δε θα πρέπει να χορηγείται εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατό πιο χαμηλή και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατό πιο σύντομη.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχουν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

*Στο έμβryo:*

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρο κλείσιμο του βοτάλλειου πόρου και πνευμονική υπέρταση)
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγο-υδράμνιο

*Στη μητέρα και στο νεογέννητο:*

- στο τέλος της κύησης, πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, ένα αντι-συσσώρευσης αποτέλεσμα το οποίο μπορεί να συμβεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις
- αναστολή των συστολών της μήτρας που έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή την παράταση του τοκετού.

Συνεπώς, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αντενδεικνύεται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης.

### **Παρακεταμόλη**

Ένας μεγάλος όγκος δεδομένων για έγκυες γυναίκες δεν υποδηλώνει ούτε δυσμορφία, ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα. Επιδημιολογικές μελέτες για τη νευροανάπτυξη σε παιδιά που εκτέθηκαν στην παρακεταμόλη *in utero* δείχνουν ασαφή αποτελέσματα. Εάν είναι κλινικά απαραίτητο, η παρακεταμόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα και στη χαμηλότερη δυνατή συχνότητα.

### **Καφεΐνη**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρατεταμένη πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων καφεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε αυθόρμητη άμβλωση ή πρόωρο τοκετό σε έγκυες γυναίκες. Μη κλινικές μελέτες έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε πολύ υψηλές δόσεις.

### **Θηλασμός**

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη και η καφεΐνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Λόγω της περιεκτικότητας σε καφεΐνη, μπορεί να επηρεαστεί η συμπεριφορά του παιδιού που θηλάζει (ευερεθιστότητα, ανεπαρκής ύπνος). Λόγω του σαλικυλικού οξέος, μπορεί επίσης να υπάρξει πιθανότητα για διαταραχές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων του βρέφους (μπορεί να προκαλέσει ελαφριά αιμορραγία), αν και κάτι τέτοιο δεν έχει αναφερθεί. Επίσης, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, λόγω πιθανής ανάπτυξης του συνδρόμου του Reye σε βρέφη. Κατά συνέπεια, το Panmigran δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

## Γονιμότητα

### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Υπάρχουν αποδείξεις ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση της κυκλοξυγενάσης / προσταγλανδίνης μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στη γυναικεία γονιμότητα με επίδραση στην ωορρηξία. Αυτό είναι αντιστρέψιμο με διακοπή της θεραπείας.

### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Εάν παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη ή υπνηλία, δεν θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανές. Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολλές από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καθαρά δοσοεξαρτώμενες και ευμετάβλητες από το ένα άτομο στο άλλο.

Στον Πίνακα 1, παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε 16 εφάπαξ δόσης κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Panmigran στη θεραπεία της ημικρανίας, πονοκεφάλου ή οδοντικό πόνο που σχετίζεται με εξαγωγή οδόντος, οι οποίες περιλάμβαναν 4809 άτομα στα οποία χορηγήθηκε θεραπεία με Panmigran και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνονται στον πίνακα ήταν αυτές που θεωρούνταν τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με τη χρήση του Panmigran και παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας κατά MedDRA κατηγορία οργανικού συστήματος.

Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών, η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί αξιόπιστα και, ως εκ τούτου, δεν είναι γνωστή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία συστήματος οργάνου και συχνότητας, ακολουθώντας την εξής συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ ), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Προτιμώμενος Όρος
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σπάνιες	Φαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας, θρομβοπενία, εκχύμωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Υπερευαισθησία*, αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της	Σπάνιες	Απώλεια της όρεξης

<b>Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Προτιμώμενος Όρος</b>
θρέψης	Μη γνωστές	Κατακράτηση νατρίου και υγρών
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Νευρική
	Όχι συχνές	Αϋπνία
	Σπάνιες	Αγχος, Διάθεση ευφορίας, Ένταση
	Μη γνωστές	Ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Τρόμος, Παισιθσία, Κεφαλαλγία
	Σπάνιες	Δυσγευσία
		Διαταραχή της προσοχής
		Αμνησία
		Μη φυσιολογικός συντονισμός
		Υπερευαισθησία αισθήσεων
		Κεφαλαλγία κοιλοτήτων
	Μη γνωστές	Ημικρανία, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Οφθαλμικός πόνος, Διαταραχές της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοή
	Μη γνωστές	Προσωρινή απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αρρυθμία
	Μη γνωστές	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες	Ερυθρότητα, Περιφερειακές αγγειακές διαταραχές
	Μη γνωστές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Σπάνιες	Ρινορραγία, Υπαιρισμός, Ρινόρροια
	Μη γνωστές	Δύσπνοια, άσθμα
	Μη γνωστές	Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Ναυτία, κοιλιακές ενοχλήσεις
	Όχι συχνές	Ξηρό στόμα, διάρροια, έμετος
	Σπάνιες	Δυσπεψία, μετεωρισμός, δυσφαγία, παραισθησία του στόματος, υπερέκκριση σιέλου
	Μη γνωστές	Ανώτερο κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων ανώτερη γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία στομάχου, αιμορραγία έλκους στομάχου, αιμορραγία έλκους δωδεκαδακτύλου, αιμορραγία ορθού), γαστρεντερικά έλκη (συμπεριλαμβανομένων έλκος στομάχου, έλκος δωδεκαδακτύλου, έλκος παχέος εντέρου), γαστρίτιδα
Διαταραχές του ήπατος	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, σύνδρομο Reye (βλ. παράγραφο 4.3)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Σπάνιες	Υπερίδρωση, κνησμός, κνίδωση
	Μη γνωστές	Ερύθημα, εξάνθημα, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυοσκελετική δυσκαμψία, αυχενικό άλγος, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και	Μη γνωστές	Νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένα επίπεδα ουρικού

<b>Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Προτιμώμενος Όρος</b>
του ουροποιητικού συστήματος		οξέος στο αίμα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Κόπωση, νευρικότητα Αδυναμία, Θωρακική δυσφορία Κακουχία, αίσθημα ασθένειας
Έρευνες	Όχι συχνές	Αύξηση καρδιακού ρυθμού

\*συμπεριλαμβανομένης της ρινίτιδας.

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες να υποδεικνύουν ότι η έκταση και ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών των επιμέρους ουσιών ενισχύεται ή το φάσμα διευρύνεται όταν ο σταθερός συνδυασμός χρησιμοποιείται με βάση τις οδηγίες.

Η αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας μπορεί να παραμείνει για 4-8 ημέρες μετά την πρόσληψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Πολύ σπάνια είναι η σοβαρή αιμορραγία (π.χ. ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) ειδικά σε ασθενείς με αρρυθμιστή υπέρταση και / ή ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αυτές μπορεί να είναι επικίνδυνες για τη ζωή.

#### **Αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

Η αναφορά των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους / κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### **Σχετιζόμενη με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ:**

Τα συμπτώματα ήπιας δηλητηρίασης από σαλικυλικό περιλαμβάνουν ζάλη, εμβοή, κώφωση, εφίδρωση, θερμά άκρα με περιοριστικούς παλμούς, ναυτία και έμετο, αφυδάτωση, κεφαλαλγία και σύγχυση. Αυτά μπορεί να εκδηλωθούν σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα 150 με 300 μικρογραμμάρια/mL. Αυτά τα συμπτώματα μπορούν να ελεγχθούν μειώνοντας τη δόση, ή διακόπτοντας τη θεραπεία.

Πιο σοβαρή δηλητηρίαση εκδηλώνεται σε συγκεντρώσεις άνω των 300 micrograms/mL. Τα συμπτώματα σοβαρής υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν υπεραναπνοή, πυρετό, ανησυχία, κέτωση, αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξείδωση. Κατάπτωση του ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Καρδιαγγειακή καταπληξία και αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί επίσης να εκδηλωθούν.

Ασυνήθιστα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν αιματέμεση, υπερπυρεξία, υπογλυκαιμία, υποκαλαιμία, θρομβοπενία, αυξημένο INR/PTT, ενδαγγειακή πήξη, νεφρική ανεπάρκεια και μη καρδιακό πνευμονικό οίδημα.

Τα χαρακτηριστικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η σύγχυση, ο αποπροσανατολισμός, το κώμα και οι σπασμοί είναι λιγότερο συχνά στους ενήλικες παρά στα παιδιά.

### **Αντιμετώπιση της σοβαρής υπερδοσολογίας**

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να μεταφερθεί στο νοσοκομείο και να γίνει άμεσα επικοινωνία με το Κέντρο Δηλητηριάσεων.

Όταν υπάρχει υποψία ότι ο/η ασθενής έχει λάβει περισσότερα από 120 mg/kg σαλικυλικού εντός της τελευταίας ώρας, επαναλαμβανόμενες δόσεις ενεργού άνθρακα πρέπει να χορηγηθούν από του στόματος.

Οι συγκεντρώσεις στο αίμα πρέπει να μετρηθούν σε ασθενείς που έχουν λάβει περισσότερα από 120 mg/kg σαλικυλικού, παρόλο που η σοβαρότητα της δηλητηρίασης δεν μπορεί να προσδιοριστεί μόνο από αυτές. Τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά πρέπει να ληφθούν υπόψη ισότιμα.

Σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που υπερβαίνουν τα 500 μικρογραμμάρια/mL (350 μικρογραμμάρια/mL σε παιδιά κάτω των 5 ετών) η ενδοφλέβια χορήγηση διτανθρακικού νατρίου είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση του σαλικυλικού από το πλάσμα. Η εξαναγκασμένη διούρηση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνη της, καθώς δεν ενισχύει την απέκκριση των σαλικυλικών και μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα.

Η αιμοδιάλυση ή η αιμοδιάχυση είναι οι μέθοδοι επιλογής σε περιπτώσεις όπου η συγκέντρωση του σαλικυλικού στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη από 700 μικρογραμμάρια/mL, ή χαμηλότερη σε παιδιά και ηλικιωμένους ανθρώπους, ή αν υπάρχει σοβαρή μεταβολική οξείδωση.

#### **Σχετιζόμενη με την παρακεταμόλη:**

Η υπερδοσολογία (>10 g συνολικά σε ενήλικες ή > 150 mg/kg σε μία λήψη) μπορεί να προκαλέσει ηπατική κυτταρόλυση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη και μη αναστρέψιμη νέκρωση (ηπατική ανεπάρκεια, μεταβολική οξείδωση, νεφρική ανεπάρκεια) και τελικά σε κώμα και πιθανά σε θάνατο ή μπορεί να χρειαστεί μεταμόσχευση ήπατος. Λιγότερο συχνά μπορεί να αναπτυχθεί νεφρική σωληναριακή νέκρωση.

Τα πρώιμα σημεία υπερδοσολογίας (πολύ συχνά ναυτία, έμετος, ανορεξία, ωχρότητα, λήθαργος και εφίδρωση) γενικά ρυθμίζονται μέσα στις πρώτες 24 ώρες.

Το κοιλιακό άλγος μπορεί να αποτελεί την πρώτη ένδειξη για ηπατική βλάβη, που δεν είναι συνήθως εμφανής κατά τις πρώτες 24 με 48 ώρες, και μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 4 με 6 μέρες μετά την πρόσληψη. Η ηπατική βλάβη γενικά μεγιστοποιείται στις 72 με 96 ώρες μετά την πρόσληψη. Μπορεί να παρουσιαστούν ανωμαλίες στο μεταβολισμό της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων μπορεί να παρουσιαστεί ακόμη και σε απουσία σοβαρής ηπατικής βλάβης. Καρδιακές αρρυθμίες και παγκρεατίτιδα έχουν αναφερθεί.

Οι ασθενείς θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο όταν λαμβάνουν φάρμακα που προκαλούν ενζυμική επαγωγή, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπισίνη, και σπαθόχορτο ή με ιστορικό κατάχρησης οινόπνεύματος, ή που πάσχουν από υποσιτισμό.

#### **Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας:**

Απαιτείται άμεση ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ακόμη και αν δεν υπάρχουν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Εάν επιβεβαιωθεί ή υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, ζητήστε άμεση συμβουλή από το Κέντρο Δηλητηριάσεων και παραπέμψτε τον ασθενή στο πλησιέστερο Ιατρικό Κέντρο Επειγόντων Περιστατικών για διαχείριση και θεραπεία από ειδικούς. Αυτό θα πρέπει να

συμβαίνει ακόμη και σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα ή σημεία υπερδοσολογίας λόγω του κινδύνου καθυστερημένης ηπατικής βλάβης.

Όταν υπάρχει υποψία ότι ο/η ασθενής έχει λάβει περισσότερα από 150 mg/kg παρακεταμόλης εντός της τελευταίας ώρας, επαναλαμβανόμενες δόσεις ενεργού άνθρακα πρέπει να χορηγηθούν από του στόματος. Ωστόσο, αν πρόκειται να χορηγηθούν από του στόματος ακετυλοκυστεΐνη ή μεθειονίνη, ο άνθρακας είναι καλύτερα να απομακρύνεται από τον στόμαχο προκειμένου να αποτραπεί η μείωση της απορρόφησης του αντιδότου.

### **Αντίδοτα**

N-ακετυλοκυστεΐνη θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή από του στόματος το ταχύτερο δυνατό μετά την λήψη. Είναι πιο αποτελεσματική κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ωρών μετά τη λήψη της υπερδοσολογίας. Η επίδραση του αντιδότου προοδευτικά ελαττώνεται μετά από το διάστημα αυτό. Παρόλα αυτά έχει δείχθει ότι η θεραπεία μέχρι και μετά από 24 ώρες από την πρόσληψη παραμένει επωφελής.

Η μεθειονίνη είναι πιο αποτελεσματική κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ωρών μετά την λήψη της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης. Η ηπατική βλάβη είναι πιο συχνή και σοβαρή αν η θεραπεία με μεθειονίνη ξεκινήσει περισσότερο από 10 ώρες μετά την λήψη.

Η απορρόφηση μετά την από του στόματος λήψη μπορεί να μειωθεί με πρόκληση εμέτου ή με ενεργό άνθρακα.

### **Σχετιζόμενη με την καφεΐνη:**

Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν επιγαστρικό πόνο, έμετο, άγχος, νευρική κατάσταση, ανησυχία, αϋπνία, διέγερση, μυϊκές συσπάσεις, σύγχυση, τρέμουλο και σπασμούς. Σε μεγάλη πρόσληψη καφεΐνης, υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να εκδηλωθεί. Τα καρδιακά συμπτώματα περιλαμβάνουν ταχυκαρδία και καρδιακή αρρυθμία. Τα συμπτώματα ελέγχονται με μείωση ή παύση της λήψης καφεΐνης.

Για να εμφανιστούν κλινικά σημαντικά συμπτώματα υπερδοσολογίας καφεΐνης με αυτό το προϊόν, η ποσότητα που προσλαμβάνεται θα συσχετιστεί με σοβαρή ηπατική τοξικότητα που σχετίζεται με την παρακεταμόλη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, Σαλικυλικό οξύ και παράγωγα.

Κωδικός ATC: NO2B A51.

#### **Μηχανισμός δράσης**

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, κυρίως λόγω της αναστολής της βιοσύνθεσης προσταγλανδινών και θρομβοξανών από το αραχιδονικό οξύ μέσω μη αναστρέψιμης ακετυλίωσης των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης (COX).

Η παρακεταμόλη έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες, αλλά αντίθετα από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, δεν αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Η προσθήκη καφεΐνης επαυξάνει τις αναλγητικές επιδράσεις του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της παρακεταμόλης.

## **Φαρμακοδυναμικές Επιδράσεις**

### **Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας, κυρίως λόγω της αναστολής των φλεγμονωδών μεσολαβητών μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης στους περιφερικούς ιστούς. Αυτή η καταστολή της οδού κυκλοοξυγενάσης στους περιφερικούς ιστούς μπορεί να οδηγήσει στην κύρια παρενέργεια του γαστρικού ερεθισμού. Χαμηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος επηρεάζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας μη αναστρέψιμα την κυκλοοξυγενάση των αιμοπεταλίων (COX-1). Αυτή η επίδραση διαρκεί για όλη τη ζωή των αιμοπεταλίων και αποτρέπει το σχηματισμό του παράγοντα συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων θρομβοξάνη A<sub>2</sub>. Σε υψηλότερες δόσεις (πάνω από 150-300 mg/ημέρα), το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει αναστρέψιμα στα ενδοθηλιακά κύτταρα τον εξαρτώμενο από την κυκλοοξυγενάση σχηματισμό της προσταγλανδίνης I<sub>2</sub> (προστακυκλίνη), η οποία είναι αρτηριακό αγγειοδιασταλτικό και αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, ωστόσο δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ασπιρίνη είναι θρομβογόνο στον άνθρωπο.

### **Παρακεταμόλη**

Οι κεντρικοί μηχανισμοί δράσης έχουν προταθεί για την παρακεταμόλη και οι περιφερικοί ιστοί μπορεί να επηρεαστούν διαφορετικά. Για τις προστατευτικές προσταγλανδίνες εντός της γαστρεντερικής διαδρομής, έχει αναφερθεί μόνο μια ελαφρά ανασταλτική δράση της παρακεταμόλης.

### **Καφεΐνη**

Η καφεΐνη ενισχύει την αναλγητική δράση της παρακεταμόλης και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μειώνει το χρόνο μέχρι την έναρξη της αναλγητικής δράσης.

### **Μελέτες ημικρανίας**

Η αποτελεσματικότητα των δισκίων Panmigran στη θεραπεία των οξέων κρίσεων ημικρανίας επιβεβαιώθηκε σε 3 μεμονωμένης δόσης, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και σε 2 μεμονωμένης δόσης, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο μελέτες, η μία έναντι ιβουπροφαίνης 400 mg και η άλλη έναντι σουματριπτάνης 50 mg. Στις μελέτες αυτές μια μεμονωμένη δόση Panmigran αποτελείται από 2 δισκία (500mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ, 500 mg παρακεταμόλη, 130 mg καφεΐνη).

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το Panmigran APC υπερέχει του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της έντασης του πόνου ημικρανίας σε ήπιο ή καθόλου έπειτα από 2 ώρες μετά τη δόση σε ασθενείς υπό θεραπεία. Ξεκίνησε ανακούφιση των συμπτωμάτων της ημικρανίας όπως ο πόνος της ημικρανίας μέσα σε 30 λεπτά.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο μελέτη, το Panmigran APC και η ιβουπροφαίνη (2 δισκία ιβουπροφαίνης 200mg) συγκρίθηκαν στη θεραπεία της ημικρανίας. Το Panmigran APC φάνηκε να επιφέρει σημαντικά μεγαλύτερη ανακούφιση στον πόνο από την ιβουπροφαίνη ξεκινώντας 2 ώρες μετά τη δόση και αποδίδοντας κλινικά σημαντική ανακούφιση στον πόνο 20 λεπτά γρηγορότερα.

Σε μια άλλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο πιλοτική μελέτη, το Panmigran APC συγκρίθηκε με σουματριπτάνη 50mg και με εικονικό φάρμακο για την έγκαιρη θεραπεία της ημικρανίας. Στη μελέτη αυτή το Panmigran APC φάνηκε σημαντικά πιο αποτελεσματικό από τη σουματριπτάνη 50mg στη μείωση του πόνου ημικρανίας κατά τη διάρκεια της 4-ωρης περιόδου θεραπείας. Η σουματριπτάνη 50mg φάνηκε να υπερέχει του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με αυτή τη μεταβλητή, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Σε ξεχωριστή, μετά την κυκλοφορία του φάρμακου, ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό και ενεργό φάρμακο, το Panmigran δεν έδειξε μη κατωτερότητα έναντι του Sumatriptan 100 mg. Ωστόσο, στην οξεία θεραπεία της ημικρανίας, το Panmigran παρείχε ανακούφιση από τον πόνο και τα συμπτώματα επί 24 ώρες.

Συνολικά, η αποτελεσματικότητα του Panmigran έχει καταδειχθεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της ημικρανίας όπως η κεφαλαλγία, η ναυτία, η ευαισθησία στο φως και τον ήχο, και η λειτουργική ανικανότητα.

### **Μελέτες κεφαλαλγίας**

Η αποτελεσματικότητα των δισκίων Panmigran μελετήθηκε σε 4 ανεξάρτητες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με παρακεταμόλη 1000 mg και εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενες μελέτες στην θεραπεία της περιστασιακής τύπου-τάσης κεφαλαλγίας. Σε όλες αυτές τις μελέτες, το Panmigran αποδείχθηκε σταθερά ανώτερο από το εικονικό φάρμακο και τις δραστικές ουσίες με τις οποίες συγκρίθηκε (μεμονωμένες ουσίες) όσον αφορά όλες τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας για την ένταση του άλγους και την ανακούφιση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης.

Μία άλλη πολυκεντρική, διπλή τυφλή κλινική μελέτη για κεφαλαλγία τύπου-τάσης συνέκρινε την έναρξη της αναλγησίας ανάμεσα σε Panmigran, εικονικό φάρμακο και ιβουπροφαίνη 400 mg. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία με Panmigran ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερη ανακούφιση από το άλγος από ό,τι οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο από 15 λεπτά έως 4 ώρες. Αυτό το εύρημα ήταν εμφανές τόσο στο καταληκτικό σημείο Ανακούφισης από τον Πόνο όσο και στο καταληκτικό σημείο Ανταπόκρισης.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

#### **Απορρόφηση**

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ απορροφάται πλήρως από τη γαστρεντερική οδό μετά την από του στόματος χορήγηση. Περίπου το 70% μιας δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος φτάνει στην κυκλοφορία αμετάβλητο, το υπόλοιπο 30% υδρολύεται σε σαλικυλικό οξύ κατά την απορρόφηση από τις εστέρας στο γαστρεντερικό σωλήνα, στο ήπαρ ή στο πλάσμα. Η μέγιστη συγκέντρωση σαλικυλικού στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1-2 ώρες με εφάπαξ δόσεις. Η τροφή μειώνει την ταχύτητα αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης.

#### **Κατανομή**

Το σαλικυλικό οξύ κατανέμεται ευρέως σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις βρίσκονται στο πλάσμα, το ήπαρ, τον νεφρικό φλοιό, την καρδιά και τους πνεύμονες. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και το σαλικυλικό οξύ συνδέονται εν μέρει με τις πρωτεΐνες του ορού και κυρίως με τη λευκωματίνη. Η πρωτεϊνική δέσμευση του σαλικυλικού είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, δηλ. μη γραμμική. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις (< 100 μικρογραμμάρια/χιλιοστόλιτρο (mcg/mL)), περίπου το 90 τοις εκατό του σαλικυλικού του πλάσματος συνδέεται με τη λευκωματίνη, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (> 400 (mcg/mL)), δεσμεύεται μόνο το 40-70% περίπου.

Το σαλικυλικό οξύ διασχίζει τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

#### **Μεταβολισμός**

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ υδρολύεται στο πλάσμα σε σαλικυλικό οξύ (με χρόνο ημιζωής 15-20 λεπτά) έτσι ώστε τα επίπεδα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στο πλάσμα να είναι ουσιαστικά μη ανιχνεύσιμα 1-2 ώρες μετά τη χορήγηση. Το σαλικυλικό οξύ συζευγνύεται κυρίως στο ήπαρ για να σχηματίσει σαλικυλοοξικό οξύ με σύζευξη με γλυκίνη,

σαλικυλφαινολικό γλυκουρονίδιο και σαλικυλακυλογλυκουρονίδιο με σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ και έναν αριθμό δευτερευόντων μεταβολιτών. Μετά από μία δόση 1 g ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ο μέσος χρόνος ημιζωής του σαλικυλικού οξέος είναι περίπου 6 ώρες. Ο μεταβολισμός των σαλικυλικών είναι κορεσμένος και η συνολική κάθαρση του σώματος μειώνεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό λόγω της περιορισμένης ικανότητας του ήπατος να σχηματίζει τόσο σαλικυλουρικό οξύ όσο και φαινολικό γλυκουρονίδιο. Ο χρόνος ημιζωής του σαλικυλικού ποικίλλει ανάλογα με τη δόση. Μετά από τοξικές δόσεις (10-20 γραμμάρια (g)), ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί σε περισσότερες από 20 ώρες.

#### Αποβολή

Το σαλικυλικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Η νεφρική απέκκριση αμετάβλητου φαρμάκου εξαρτάται από το pH των ούρων. Καθώς το pH των ούρων αυξάνεται από το 5 στο 8, μεγαλύτερο κλάσμα της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται ως ελεύθερο σαλικυλικό οξύ και η νεφρική κάθαρση του ελεύθερου σαλικυλικού αυξάνεται από < 5 τοις εκατό σε > 80 τοις εκατό. Μετά από θεραπευτικές δόσεις, περίπου 10 τοις εκατό απεκκρίνεται στα ούρα ως σαλικυλικό οξύ, 75 τοις εκατό ως σαλικυλουρικό οξύ και 10 τοις εκατό φαινολικά και 5 τοις εκατό ακυλογλυκουρονίδια του σαλικυλικού οξέος.

#### Παρακεταμόλη

##### Απορρόφηση

Η παρακεταμόλη απορροφάται άμεσα από το γαστρεντερικό σωλήνα με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να εκδηλώνεται περίπου 30 λεπτά με 2 ώρες μετά την λήψη.

##### Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα στις συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις αλλά αυξάνεται με την αύξηση των συγκεντρώσεων.

##### Μεταβολισμός

Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα κυρίως ως γλυκουρονίδιο και θειικές ενώσεις. Λιγότερο από το 5% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη παρακεταμόλη.

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

#### Αποβολή

Λιγότερο από 5% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη παρακεταμόλη. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής ποικίλλει από περίπου 1 έως 4 ώρες.

#### Καφεΐνη

##### Απορρόφηση

Η καφεΐνη απορροφάται πλήρως και ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να εκδηλώνεται μεταξύ 5 και 90 λεπτών μετά τη δόση σε άτομα σε συνθήκες νηστείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία προ-συστηματικού μεταβολισμού.

##### Κατανομή

Η καφεΐνη κατανέμεται σε όλα τα υγρά του σώματος. Η μέση πρόσδεση της καφεΐνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 35%.

##### Μεταβολισμός

Η καφεΐνη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως μέσω οξειδωσης, απομεθυλίωσης και ακετυλίωσης και απεκκρίνεται στα ούρα. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι η 1-μεθυλοξανθίνη, 7-μεθυλοξανθίνη, 1,7-διμεθυλοξανθίνη (παραξανθίνη). Οι ελάχιστες μεταβολίτες περιλαμβάνουν το 1-μεθυλουρικό οξύ και την 5-ακετυλαμινο-6 φορμυλαμινο-3-μεθυλουρακίλη (AMFU).

#### Αποβολή

Η αποβολή γίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου μέσω του ηπατικού μεταβολισμού στους ενήλικες. Στους ενήλικες, εμφανίζεται σημαντική ατομική μεταβλητότητα στο ρυθμό αποβολής. Η μέση ημιζωή αποβολής από το πλάσμα είναι 4,9 ώρες με εύρος 1,9-12,2 ωρών.

#### Συνδυασμός

Στον συνδυασμό των τριών δραστικών συστατικών, η ποσότητα της κάθε ουσίας είναι μικρή. Συνεπώς δε συμβαίνει κορεσμός των διαδικασιών απέκκρισης με τους επακόλουθους κινδύνους της αύξησης της ημιζωής και της τοξικότητας.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για τον σταθερό συνδυασμό του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της παρακεταμόλης και της καφεΐνης είναι σε συμφωνία με τα φαρμακοκινητικά προφίλ που έχουν καθιερωθεί είτε για καθεμία από τις επιμέρους ουσίες είτε για το συνδυασμό κάθε αναλγητικού με την καφεΐνη.

Δεν είναι γνωστή καμία επικίνδυνη αλληλεπίδραση μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της παρακεταμόλης και της καφεΐνης, ούτε κάποιος αυξημένος κίνδυνος για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα μέσω της συνδυασμένης χρήσης τους. Τα ευρήματα όσον αφορά τη φαρμακοκινητική του Panmigran ήταν όπως αναμενόταν, και δεν έχει παρατηρηθεί καμία αλληλεπίδραση μεταξύ των 3 δραστικών ουσιών.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Προκλινικές μελέτες σε ζώα με χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν έδειξαν τοξικότητα στα όργανα εκτός επιδράσεων στη γαστρεντερική βλεννογόνο και σε υψηλές δόσεις, νεφρική βλάβη. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν είναι μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο.

Έχει βρεθεί ότι το σαλικυλικό, σε τοξικές δόσεις, μητρικής προέλευσης, έχει τερατογόνες επιδράσεις σε διάφορα ζωικά είδη (π.χ. καρδιακές και σκελετικές δυσμορφίες, ελαττώματα μέσης γραμμής). Υπήρξαν αναφορές για διαταραχή στην εμφύτευση, εμβρυοτοξικές επιπτώσεις, καθώς και διαταραχή στην ικανότητα εκμάθησης των απογόνων, μετά από προγεννητική έκθεση.

#### Παρακεταμόλη

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο σε θεραπευτικές αντίστοιχες δόσεις με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γενοτοξικότητας και καρκινογένεσης.

Συμβατικές μελέτες που χρησιμοποιούν τα επί του παρόντος αποδεκτά πρότυπα για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη δεν είναι διαθέσιμες.

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατοτοξικότητα.

#### Καφεΐνη

Η καφεΐνη αποδείχθηκε ότι στερείται μεταλλαξιογόνου και ογκογόνου κινδύνου. Σε μελέτες σε ζώα σε διαφορετικά είδη (αρουραίος, ποντίκια, κουνέλι), πολύ υψηλές δόσεις καφεΐνης συσχετίστηκαν με αύξηση των γενετικών ανωμαλιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:  
Hydroxypropyl cellulose low substitution  
Cellulose microcrystalline (E 460)  
Stearic acid

Επικάλυψη:  
Hypromellose (E 464)  
Titanium dioxide (E 171)  
Propylene glycol  
Benzoic Acid (E 210)  
Carnauba wax (E 903)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δε εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκά αδιαφανή ή διαφανή blisters (ανθεκτικά στα παιδιά) που αποτελούνται από PVC/PCTFE/PVC με υποστήριξη από λακαρισμένα φύλλα αλουμινίου (laminated).

Λευκά αδιαφανή ή διαφανή blisters που αποτελούνται από PVC/PCTFE/PVC με υποστήριξη από λακαρισμένα φύλλα αλουμινίου (non-laminated).

Μεγέθη συσκευασίας: 10, 16, 20, 30 και 32 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

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

GLAXOSMITHKLINE ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΕΛΛΑΣ  
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. GSK CH ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Λεωφ. Κηφισίας 274,  
Χαλάνδρι 152 32,  
Τηλ.: 210 6882100

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
49671/2-9-2015

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22-12-2010  
Ημερομηνία ανανέωσης άδειας: 2-9-2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
22/1/2022