

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 αποφεύγεται ο κίνδυνος υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα συγχρηνογούμενα 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 κομπιλών ανάπτυξης. Μην 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, Ειδικόι 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 υπερβάνονται τα 2 g/ημέρα) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

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

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

Ηλικιωμένοι

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 14 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος. Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Μεταξύ των δόσεων να μεσολαβεί διάστημα 4 ωρών τουλάχιστον.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

(βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στο θάνατο. Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις:

- Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία) βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικόι πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλυουταθεινής η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυτήσει τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, θα πρέπει να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή. Συνιστάται προσοχή όταν η φλουκλοξακιλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιήσει οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Μετά τη συγχρηνογηση φλουκλοξακιλίνης 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 (t½) της αποβολής της παρακεταμόλης. Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης, ενώ η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη αυξάνουν το ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτόλη, ισονιαζίδη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμυίνη κλπ) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες) καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης. Σε ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθληπτικά 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 κουμαρίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά την περίοδο της ταυτόχρονης χρήσης καθώς και για μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με παρακεταμόλη. Η παρακεταμόλη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της. Το αλκοόλ μπορεί να αυτήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης κατά την υπερδοσολογία. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοϋτίνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινοϋτίνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας. Χρόνια λήψη αντιπηλπητικών ή στεροειδών αντιυλληπτικών από το στόμα επηρεάζουν τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσουν την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας το μεταβολισμό πρώτης δόσου ή την αποβολή.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Οι έγκυες γυναίκες, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να συμβουλευούνται το γιατρό τους προτού λάβουν παρακεταμόλη, όπως απαιτείται με τη χρήση 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 νεορροάνπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Θηλασμός

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από ιστορικά δεδομένα κλινικών μελετών είναι σπάνιες και από μικρό αριθμό ασθενών. Αντίστοιχα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εκτενή εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στις θεραπευτικές δόσεις – όπως αναφέρονται στην επισήμανση – και θεωρούνται σχετικές, παρίστανται 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 (≥1/1000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εκτιμηθεί βάσει των αυθόρμητων αναφορών που ελήφθησαν από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία.

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

Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή υπηλμία, 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, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitirinikarta.gr>).

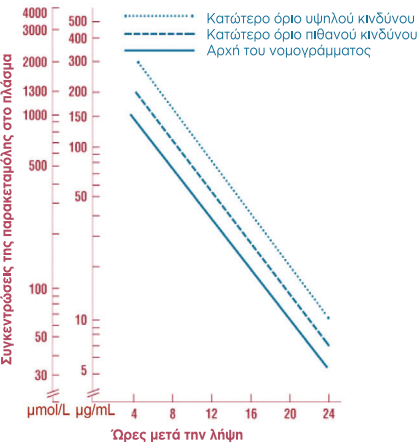
4.9 Υπερδοσολογία

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 πατατοξικότητα. 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 επάνει ολική και μη αναστρέψιμη νέκρωση, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και θάνατο.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος. Από την εμφάνιση σχετικά με την υπερδοσολογία με παρακεταμόλη, τα κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης μπορεί να εμφανισθούν συνήθως 24 έως 48 ώρες μετά τη λήψη, ενώ φθάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη. Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια, αφυδρογονόση και παράταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες ακολούθως της πρόσληψης, που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται κατά την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται κάθε 24 ώρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ηπατικές τρανσαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 2 εβδομάδες με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του ήπατος. Εντούτοις, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος. Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτιδα.

Υπάρχει κίνδυνος δηλητηρίασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού, σε ασθενείς με χρόνια 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 Ν-ακετυλ-ρ-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδραναιοποιεί τη σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με мерκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θειοδρυνλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται. Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης, χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κάποιου βαθμού προστασία ακόμα και μετά από 16 ώρες. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο, ακόμα και αν απουσιάζουν τα συμπτώματα, διότι υπάρχει ο κίνδυνος καθυστερημένης ηπατικής βλάβης. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από τη 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 απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότη αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι

πάνω από 125 mg/kg Β.Σ. για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg Β.Σ. για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα. Πριν την έναρξη της θεραπείας, πάρτε δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της παρακεταμόλης στο πλάσμα, όσο το δυνατόν συντομότερα. Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς το χρόνο από τη λήψης (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιδότη 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.εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη. Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από το στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγησή της αρχίζει εντός 8 ωρών από τη λήψης, 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.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg Β.Σ. σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες. Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό. Από του στόματος χορηγούνται 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 το στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές. Εάν τα εν τω μεταξύ μετροθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότη. Η αποτυχία της αγωγής με αντίδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, κωδικός ATC: N02BE01 Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαρμακευτικής 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 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 αντιαιμοπητακική 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 αντιπλεγμονώδης 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.

Κατανάλση

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

Βιομετασχηματισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποδοξύνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και мерκαπτοϋρικό 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 υδροξύλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-ρ-βενζοκινονιμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένος με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Η μέση τιμή του χρόνου ημιζωής κατά την απέκκριση είναι 1-4 ώρες.

Αποβολή

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

Ο χρόνος ημιπερίοδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Ειδικό 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 αντροπούμενη 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 διαλυτοποίησή 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 ($4-7 \mu\text{g/mL}$) κατά 25% τουλάχιστον, σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης.

σε κατάσταση νηστείας και σε κατάσταση σίτισης ($p < 0,01$).

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις της παρακεταμόλης στη δίαιτα αρουραίων και ποντικών σε 0, 600, 3000 και 6000 ppm επί 2 έτη. Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσης της παρακεταμόλης σε αρσενικούς αρουραίους καθώς και σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς. Διφορούμενες ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σημειώθηκαν σε θηλυκούς αρουραίους λόγω αυξημένης επίπτωσης μονοπύρηνης κυτταρικής λευχαιμίας. Η συγκριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη γονοτοξική και καρκινογόνο δράση της παρακεταμόλης έδειξε ότι οι γονοτοξικές επιδράσεις της παρακεταμόλης εμφανίζονται μόνο σε δοσολογίες άνω του συνιστώμενου εύρους, με αποτέλεσμα σοβαρές τοξικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της έντονης τοξικότητας στο ήπαρ και το μυελό των οστών. Στις θεραπευτικές δόσεις της παρακεταμόλης δεν υπερβαίνεται το όριο για την πρόκληση γονοτοξικότητας. Οι μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν δυναμικό καρκινογένεσης σε μη ηπατοτοξικά επίπεδα δοσολογίας. Έχουν παρατηρηθεί ογκογόνες επιδράσεις της παρακεταμόλης σε παλαιότερες μελέτες, μόνον μετά από χορήγηση πολύ υψηλών, κυτταροτοξικών δόσεων.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρίνας του δισκίου: προζελατινοποιημένο άμυλο, ανθρακικό ασβέστιο, αλγινικό οξύ, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη (K-25), στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, κεκαθαρμένο ύδωρ.

Επικάλυψη: Opadry λευκό (YS-I-7003), κέρι 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 205μm οι οποίες καλύπτονται με φύλλο δύο στρώσεων από αλουμίνιο πάχους 20μm και από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) πάχους 8μm.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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 Ιβουπροφαίνης.

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), εγχαραγμένο 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, πονόλαιμο και πυρετό. Αυτό το προϊόν είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για τον πόνο που απαιτεί ταχύτερη αναλγησία από την Ιβουπροφαίνη 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 εμμένουν ή επιδεινώνονται ή εάν το προϊόν απαιτείται για περισσότερο από 3 ημέρες.

Ενήλικες

Ένα δισκίο λαμβάνοντας 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 4 δισκία (3000 mg παρακεταμόλης, 1200 mg Ιβουπροφαίνης) 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).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

- Υπερευαισθησία 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, αγγειοοίδημα, 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 εξέλκωσης ή αιμορραγίας).
- Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης που σχετίζονται με προγενέστερη θεραπεία με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με ανωμαλίες ηπατικής λειτουργίας.
- 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 κυκλο-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 κλινική 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 φλουκλοξακιλίνη λόγω αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης υψηλού χάσματος ανιόντων (HAGMA). Ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη, υποσιτισμό και άλλες πηγές ανεπάρκειας γλυταμίνης (π.χ. χρόνιας αλκοολικής), καθώς και σε εκείνους που χρησιμοποιούν μεγάλες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της 5-οξοπρολίνης στα ούρα.

Ιβουπροφαίνη:

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 διάτρηση 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 επιεσιδεύουν τον βρογχόσπασμο.

- ΣΕΑ 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 άσπησης 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 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). Συνολικά, επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι η χαμηλή δόση Ιβουπροφαίνης (π.χ. ≤1200 mg/ημέρα) 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 Ιβουπροφαίνη 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 Ιβουπροφαίνης (2400 mg/ημέρα).

- Καρδιαγγειακή, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία:

Η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενη μείωση του σχηματισμού προσταγλανδινών και να επιεσιδεύσει τη νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτής της αντίδρασης είναι εκείνοι με έκπτωση 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 (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) καθώς αυτές οι παθήσεις μπορεί να επιδεινωθούν (βλ. παράγραφο 4.8). Αιμορραγία, εξέλκωση και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, που μπορεί να καταστούν θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προεξοφλητικά συμβατά ή με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων. Ο κίνδυνος αιμορραγίας, εξέλκωσης ή διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα είναι υψηλότερος με αυξανόμενες δόσεις ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν περιπλέκεται με αιμορραγία ή διάτρηση (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 αναστολείς αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που ενδεχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφέρουν τυχόν ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ιδιαίτερα αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα) ιδιαίτερα κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως τα από στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως βαρφαρίνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν εμφανίζεται αιμορραγία ή εξέλκωση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα που περιέχουν Ιβουπροφαίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

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 μήνα θεραπείας. Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) έχει αναφερθεί σε σχέση με προϊόντα που περιέχουν Ιβουπροφαίνη. Η χρήση αυτού του προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλαβών των βλεννογόνων ή οποιασδήποτε άλλης ένδειξης υπερευαισθησίας.

- Μειωμένη νευαγία 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 επιδείνωση της έκβασης της λοίμωξης. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε επίκτητη, βακτηριακή πνευμονία της κοιλότητας και βακτηριακές επιπλοκές σε ανεμελογίδια. Όταν το Panadol Plus χορηγείται για την ανακούφιση του πυρετού ή του πόνου που σχετίζονται με λοίμωξη, συνιστάται παρακολούθηση της λοίμωξης. Σε μη νοσοκομειακά περιβάλλοντα, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό εάν τα συμπτώματα εμμένουν 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 αλληλεπίδρασης

Αυτό το προϊόν (λόγω της παρουσίας παρακεταμόλης/Ιβουπροφαίνης) 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 κυκλο-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 δομειπρόδονη: Η απορρόφηση της παρακεταμόλης αυξάνεται από τη μετοκλοπραμίδη και τη δομειπρόδονη. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χρήση δεν χρειάζεται να αποφεύγεται.
- βαρφαρίνη: Η αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης και άλλων κουμαρινών μπορεί να ενισχυθεί από παρατεταμένη, τακτική χρήση παρακεταμόλης με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι περυσιαστικά χορηγούμενες δόσεις δεν έχουν σημαντική επίδραση.
- φλουοδοξακιλίνη: Ως ταυτόχρονη πρόληψη έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση υψηλού χάσματος ανιόντων, ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω της παρουσίας ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με:
- ακετυλοσαλικυλικό οξύ (δόσης μικρότερης των 75 mg ημερησίως): πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσώρευση 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 ιβουπροφαίνης μπορεί να μειώσει την καρδιοπροστατευτική επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Καμία κλινικά σημαντική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή για περυσιαστική χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).
- αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αντιπηκτικών, δηλαδή της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
- αντιπεπτασικά (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. αρμώσταμένοι 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 κοζιμη 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 νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ.
- αντιαπηκτικοί 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 νεφροτοξικότητας.
- κορτικοστεροειδή: Αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).
- λίθο: Μειωμένη αποβολή του λίθου.
- μεθοτρεξάτη: Μειωμένη αποβολή της μεθοτρεξάτης.
- μίφρεπριτόνη: Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για 8-12 ημέρες μετά τη χορήγηση μίφρεπριτόνης, καθώς τα ΜΣΑΦ μπορούν να μειώσουν τη δράση της μίφρεπριτόνης.
- αντιβιοτικά κινολόνης: Δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο σπασμών που σχετίζονται με αντιβιοτικά κινολόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σπασμών.
- τακρόλιμους: Πιθανός αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται μαζί με τακρόλιμους.
- ζιδοβουδίνη: Αυξημένος κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται με ζιδοβουδίνη. Υπάρχει ένδειξη αυξημένου κινδύνου αιμάθρων και αιματούματος σε HIV (+) αιφιλικούς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη.
- άλλα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη - κίνδυνος υπερδόσολογίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης αυτού του προϊόντος σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια της κύησης. Λόγω της παρουσίας ιβουπροφαίνης 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 κρίθει 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.

Ιβουπροφαίνη

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 γαστροσχιστίας 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 ιβουπροφαίνης μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο 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 ιβουπροφαίνη δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν η ιβουπροφαίνη 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 ολιγοϋδράμνιο και στένωση του αρτηριακού πόρου μετά από έκθεση στην ιβουπροφαίνη για αρκετές ημέρες από την 20ή εβδομάδα της κύησης και μετά. Η ιβουπροφαίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστούν ολιγοϋδράμνιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν το έμβρυο 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 αντισυωρευτικό αποτέλεσμα που μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις.
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή την παράταση του τοκετού.

Συνεπώς, η ιβουπροφαίνη 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 ιβουπροφαίνη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν σε πολύ μικρές ποσότητες (0,0008% της μητρικής δόσης) στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστές επιβλαβείς επιδράσεις στα 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 βλάδουν 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 υποβαλλόμενα σε έρευνα στεριότητας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του προϊόντος.

4.7 Επιδράσεις 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

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

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί μόνο με ιβουπροφαίνη ή μόνο με παρακεταμόλη παρατίθενται παρακάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/10 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	Αιμοποινετικές διαταραχές ¹	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος	Υπερευαισθισία με κνίδωση και κνισμό ² Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθισίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, γλώσσας και λαιμού, δύσπνοια, ταχυκαρδία, υπόταση (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα ή σοβαρή καταπληξία) ²	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση, κατάθλιψη και ψευδαισθήσεις	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία και ζάλη Άσπλητη μηνιγγίτιδα ² , παραισθσία, οπτική νευρίτιδα και υπνηλία	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβόες και ίλιγγος	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια και οίδημα ⁴	Πολύ σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ¹	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Αναπνευστική αντιδραστικότητα που περιλαμβάνει: άσθμα, παρόξυσμο άσθματος, βρογχόσπασμο και δύσπνοια ²	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία και κοιλιακή δυσφορία ² Πεπτικό έλκος, διάρρηξη ή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μέλαινα, αιματώμαση ² , εξέλιξη του στομάχου, παρόξυσμο κοιλιάς και νόσου του Crohn ¹ , γαστρίτιδα, παγκρεατίτιδα, μετεωρισμός και δυσκοιλιότητα	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, παπατίδα και ίκτερος ²	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερίδρωση Διάφορα δερματικά εξανθήματα ² Πομφολυγώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson, του πολυμορφου ερυθήματος και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης ² . Αποφολιδωτικές δερματοπάθειες, πομφύλα	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Φαρμακευτική αντίδραση με νασονίλη και οσμημιακά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	Μη γνωστές συχνότητας
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Νεφροτοξικότητα σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας, του νεφρωσικού συνδρόμου και της οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ³	Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση και αίσθημα κακουχίας	Πολύ σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη αιμοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση και μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας με την παρακεταμόλη. Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος. Αυξημένη ασπαρτική αιμοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφοτάση αίματος, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαίρινη και αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων.	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

1 Παραδείγματα περιλαμβανομένων ακοκκυκλωπαρμίας, αναμίας, απλυστικής αναμίας, αιμολυτικής αναμίας, λευκοπενίας, ουδετεροπενίας, παγκυτταροπενίας και θρομβοπενίας. Οι πρώιμες ενδείξεις είναι πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακά στοματικά έλκη, συμπτωματα ομοιάζοντα της γρίπης, σοβαρή εξάνθηση, ανεξήγητη αιμορραγία και μώλωπες και μινωραγία.

2 Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές μπορεί να συνίστανται 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, αποσολιδωτικών και πομφολυγών δερματοπαθειών (συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθμματος).

3 Ο παθογενετικός μηχανισμός της επαγόμενης από φάρμακα άσπτης μηνιγγίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την άσπτη μηνιγγίτιδα που σχετίζεται με ΜΣΑΦ υποδεικνύουν αντίδραση υπερευαίσθησας (λόγω χρονικής συσχέτισης με τη λήψη φαρμάκου, και εξαράνσεις των συμπτωμάτων κατά την διακοπή του φαρμάκου). Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις άσπτης 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 ανειθιμικές ενέργειες που παρατηρούνται συχνότερα είναι γαστρεντερικής φύσης.

6 Μερικές φορές θανατηφόρα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

7 Βλ. παράγραφο 4.4.

8 Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η παρακαταμολή 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.

Περιλαμβάνει επίσης θλιωδή νέκρωση.

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.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Tηλ: + 30 21 32040357

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitρινikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Παρακαταμολή

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

- Βρίσκεται σε μακροχρόνια θεραπεία με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, προμιδόνη, ριβαμπικίνη, υπερικό (St John's Wort) ή άλλα φάρμακα που επάγουν ηπατική ένζυμια.
- Καταναλώνει τακτικά αλκοόλ που υπερβαίνει τις συνιστώμενες ποσότητες.
- Είναι πιθανό να έχει εξαντλημένα αποθέματα γλυταθεινής π.χ. σε διατροφικές διαταραχές, κυστική ίνωση, λοίμωξη HIV, αστία, καχεξία.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας παρακαταμολής 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 ανωμαλίες του μεταβολισμού της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση. Σε σοβαρή ανεπάρκεια ηπατική, η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εξελιχθεί σε εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, εγκεφαλικό οίδημα και θάνατο. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σωληνιαρική νέκρωση, που υποδεικνύεται έντονα από άλγος νεφρικής χώρας, αιματοουρία και πρωτεϊνουρία, μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη και απουσία σοβαρής ηπατικής βλάβης. Έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες και παγκρεατίτιδα.

Διαχείριση

Η άμεση θεραπεία είναι απαραίτητη για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας παρακαταμολής. Παρά την έλλειψη σημαντικών πρώιμων συμπτωμάτων, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται επείγοντως 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 συμπτωτική παρακαταμολή 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 παρακαταμολής. Ωστόσο, το μέγιστο προστατευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται έως και 8 ώρες μετά την κατάποση. Η αποτελεσματικότητα του αντιόξυτου 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, παρατηρείται τοξικότατο στο 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 άσματος 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 παρουσιαστεί εντός 1 ώρας από την κατάποση μιας δυνητικά τοξικής ποσότητας. Εάν είναι συχνολί ή παρατεταμένοι, οι οπασμοί 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 -

παρακαταμολή, συνδυασμοί εξαιρουμένων ψυχοληπτικών

Κωδικός ATC: N02BE51

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

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

Οι προσταγλανδίνες ευαισθητοποιούν τις αλγαισθητικές προσαγωγές νευρικές απολήξεις σε μεσολαβητές 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 αποδειχθεί ότι αναστέλλει την επαγόμενη μετανάστευση λευκοκυττάρων σε περιοχές φλεγμονής. Η ιβουπροφαίνη έχει εξήκουσα 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 αναστέλλει 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 θρομβοξάνων ή στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αν και υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με την παρέκταση αυτών 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 παρακαταμολής 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 παρακαταμολή 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 παρακαταμολή είναι ένας πολύ ασθενής αναστολέας των περιφερικών COX-1 και COX-2 ισοενζύμων.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ιβουπροφαίνης και της παρακαταμολής έχει καταδειχθεί στον πόνο που σχετίζεται με κεφαλαλγία, οδοντικό πόνο και δυσμνήρροια, 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 οσφυαλγία.

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

Περιλήψη κλινικών δεδομένων 2 δισκίων

Μια τυχαιοποιημένη, 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 παρακαταμολή 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 με «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 παρακαταμολή 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 παρακαταμολή 1000 mg (p<0,0001).
- Μια τυχαιοποιημένη, 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 παρακαταμολή 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 παρακαταμολή 1000 mg (p<0,001).

5.2 ΦαρμακοκINETΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Ιβουπροφαίνη

Απορρόφηση

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται καλά από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα επίπεδα της ιβουπροφαίνης στο πλάσμα από αυτό το προϊόν ανιχνεύονται 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 καθυστέρησαν κατά 25 λεπτά (διάμεση τιμή), αλλά η συνολική έκταση της απορρόφησης ήταν ισοδύναμη.

Κατανάλυση

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 μείζονες συζεύξεις, μαζί με αμελητέα ποσότητα αμετάβλητης ιβουπροφαίνης.

Αποβολή

Η απέκκριση μέσω των νεφρών είναι τόσο ταχεία όσο και πλήρης. Ο χρόνος ημιζωής 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 καθυστέρησαν κατά 55 λεπτά (διάμεση τιμή), αλλά η συνολική έκταση της απορρόφησης ήταν ισοδύναμη.

Κατανόηση

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 οξειδώσεις μικτής λειτουργίας στο ήπαρ και ο οποίος συνήθως αποαζινώνεται με συζεύξη 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 Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

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

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Εμβολιασμένο συμπολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλης - πολυβινυλαλκοόλης, Τάλκης, Μαργαριταρένια χρωστική ουσία με βάση τη μαρμαρυγία, Μονοκαρυλοκαπρική 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 αχρησιμοποίητο 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 υπερχολερυθριναιμία)
- χρόνιου αλκοολισμού
- χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- 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 το στόματος χρήση.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 8 δισκία (4.000 mg παρακεταμόλης/520 mg καφεΐνης). Μεταξύ των λήψεων να μεσολαβεί ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα 4 ωρών.

Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

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

4.3 Αντενδείξεις

- 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, κατάσπαση 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 υπερχολερυθριναιμία) (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 αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία)
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πλημμελούς θρέψης, ψησιμαίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας

Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης ή σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης, η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της μεταβολικής οξέωσης. Συνιστάται προσοχή όταν η φλουκλοξακιλλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης

με αυξημένο χόσμο ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σίση ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιηθεί οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Μετά τη συγχρήγηση φλουκλοξακιλλίνης και παρακεταμόλης, συνιστάται στενή παρακολούθηση για τον εντοπισμό οξοβασικών διαταραχών, συγκεκριμένα της HAGMA, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης για 5-οξοπρολίνη στα ούρα. Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων ευαισθησίας η χορήγηση του προϊόντος θα πρέπει να διακοπεί. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να ζητείται επείγοντως ιατρική βοήθεια. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, θα πρέπει να ζητείται η γνώμη του γιατρού.

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

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

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 σαλικυλαμίδη 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 μετοκλοπραμίδη 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. φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, καρβามาζεπίνη, 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 σήζευή της με το γλυκουρονικό οξύ. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της παρακεταμόλης όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με προβενεσίδη. Σύγχρονη χορήγηση παρακεταμόλης με κουμαρίνες, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές τροποποιήσεις των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR). Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διενεργείται αυξημένη παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά την περίοδο της ταυτόχρονης χρήσης καθώς και για μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με παρακεταμόλη. Η παρακεταμόλη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαοτριγίνης, χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της. Η χρόνια χρήση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινυτοΐνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινυτοΐνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας. Χρόνια λήψη αντιπηληπτικών ή στεροειδών αντιπηληπτικών 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 φωσφορβολφραμικού οξέος και της γλυκόζης με τη μέθοδο οξειδάσης-υπεροξειδάσης.

Φλουκλοξακιλλίνη

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

Καφεΐνη

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Παρακεταμόλη

Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να 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 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 (≥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 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
Παρακαταμολή		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Ανοκκιοκυτταραιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Υπερευαισθησία	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχόσπασμος σε ασθενείς ευαίσθητους στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ 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 γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)	Μη γνωστής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Μη γνωστής Μη γνωστής
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνισμός	Μη γνωστής Μη γνωστής Πολύ σπάνια Μη γνωστής Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη	Μη γνωστής Μη γνωστής Μη γνωστής
Καφεΐνη		
Διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία	Μη γνωστής
Διαταραχές του καρδιακού συστήματος	Αίσθημα παλμών	Μη γνωστής
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία, ανησυχία, άγχος και ευερεθιστότητα, νευρικότητα	Μη γνωστής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρικά ενοχλήματα	Μη γνωστής
Όταν το συνιστάσιμο δοσολογικό σχήμα παρακαταμολής-καφεΐνης συνδυάζεται με την πρόληψη καφεΐνης μέσω της διατροφής, η επακόλουθη υψηλότερη δόση καφεΐνης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την καφεΐνη.		

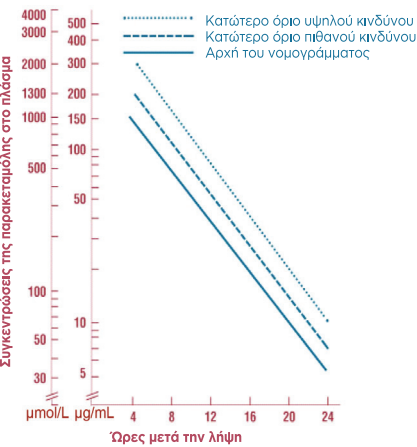
Σπανίως ή μετά από λήψη μεγάλων δόσεων έχουν αναφερθεί ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση ή καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), θρομβοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ναυτία, ξαφνική απώλεια βάρους, απώλεια όρεξης και ίκτερος. Η παρακαταμολή 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 άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitirinikarta.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Παρακαταμολή

Όταν ληφθεί υπερβολική δόση παρακαταμολής 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 παρακαταμολής ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η υπερδοσολογία με πρόληψη μεγάλης ποσότητας παρακαταμολής 7,5 g ή περισσότερο σε ενήλικες ή 140 mg/kg σωματικού βάρους σε παιδιά, προκαλεί κυτταρολυτική ηπατίτιδα, πιθανή να επάγει ολική και μη αναστρέψιμη νέκρωση, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε κόμα και θάνατο. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, 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 εγκεφαλοπάθεια, κόμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια. Εργαστηριακά αναπτύσσεται υπερτρανσαμιναιμία, υπερχοληστεριναιμία, γαλακτική σφαιδρογονόση και παρόταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες ακολούθως της πρόληψης, 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 παθολογικά τρανοαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 2 εβδομάδες με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του ήπατος. Εντούτοις, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος. Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης, μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτιδα. Υπάρχει κίνδυνος δηλητηρίασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού, σε ασθενείς με χρόνια πλημμελή θρέψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς ενζύμων. Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ιδιαίτερα σε αυτές τις περιπτώσεις. Η τοξικότητα της παρακαταμολής οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της Ν-ακετυλ-ρ-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται αυξημένη με μερκαπτοουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI ενώνεται με θειοϋδρικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται. Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης,

χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακαταμολή. Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) μπορεί να δώσει κάποιο βαθμού προστασία ακόμα και μετά από 16 ώρες. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο, ακόμα και αν απουσιάζουν τα συμπτώματα, διότι υπάρχει ο κίνδυνος καθυστερημένης ηπατικής βλάβης. Η γαστρική πύλη όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από της λήψης απομακρύνει από τον στόμαχο τα υπολείμματα του φαρμάκου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακαταμολής από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότη αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg Β.Σ. για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg Β.Σ. για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακαταμολής στο πλάσμα. Πριν την έναρξη της θεραπείας, πάρτε δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της παρακαταμολής 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 παρακαταμολής πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς τον χρόνο από της λήψης (βλέπε Σχήμα 1). Η χορήγηση του αντιδότη κρατάται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από τη γραμμή κινδύνου. Γενικώς, θεωρείται ότι η εφάπαξ λήψη άνω των 10 g παρακαταμολής μπορεί να προκαλέσει κλινικά έκδηλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακαταμολής στο πλάσμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/κ.εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη. Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγησή της αρχίζει εντός 8 ωρών από της λήψης, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη. Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτά, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg ΒΣ σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες. Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό. Από του στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg Β.Σ. και εν συνεχεία 70 mg/kg Β.Σ. κάθε 4 ώρες για 17 φορές. Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά τη λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από του στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές. Εάν τα εν τω μεταξύ χρησιμοποιηθέντα επίπεδα της παρακαταμολής είναι κάτω από το όριο κινδύνου, διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότη. Η αποτυχία της αγωγής με αντιδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1. Κατά RUMACK-MATTHEW νομόγραμμα προσδιορισμού του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακαταμολής στο πλάσμα. Ισχύει μόνο για εφάπαξ λήψη παρακαταμολής. 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 παρακαταμολή.

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 παρακαταμολής, η οποία έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες, και της καφεΐνης, η οποία έχει διεγερτική δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.).

Μηχανισμός δράσης

Παρακαταμολή

Η παρακαταμολή 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 αντιπληγμονώδεις 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 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 παρακαταμολή 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 αδενosίνης που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου, (ii) της ενεργοποίησης των κεντρικών νοραδρενεργικών μονοπατιών που συνιστούν

ένα ενδογενές σύστημα καταστολής του πόνου και (iii) της διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος με επακόλουθη διαμόρφωση της συναισθηματικής συνιστώσας του πόνου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Η καφεΐνη δρα επικουρικά ενισχύοντας 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 ($4 \mu\text{g/mL}$) 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 (T_{max}) 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 (AUC_{0-30}) 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.

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Στους ενήλικες, ο όγκος κατανομής της παρακεταμόλης είναι περίπου 1 έως 2 L/kg και στα παιδιά κυμαίνεται από 0,7 έως 1,0 L/kg. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα, στο πλάσμα και στον σπείρο είναι συγκρίσιμες. Οι συντηγμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 $\mu\text{g/mL}$. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμα της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις. Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Η σύνδεση της παρακεταμόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ελάχιστη στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 οι οξειδώνονται σε έναν τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλυταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεόμενος με κυστεΐνη και μερκαπτοουρικό 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 κορέννεται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές. Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλών λειτουργιών οξειδάσεων του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-p-βενζοϊκονοϊμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλυταθειόνη και αποβάλλεται σύζευγμένος με μερκαπτοουρική 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.

Ειδικό πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης $<10 \text{ mL/min}$, 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 αντισταθμιζόμενη ενεργή νόσος, ιδιαίτερα αλκοολική ηπατίτιδα, εξαιτίας της επαγωγής του CYP 2E1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό του παθοτοξικού μεταβολίτη της παρακεταμόλης.

Ηλίκωμένα άτομα

Η φαρμακοκινητική, η δυνατότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλίκωμένα 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 προσυμπτωματικό μεταβολισμό.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η αποβολή στους ενήλικες πραγματοποιείται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο ήπαρ. Μόνο ένα μικρό ποσοστό (1 έως 2%) της ληφθείσας δόσης της καφεΐνης στους ανθρώπους αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Στους ενήλικες, παρατηρείται έντονη μεταβλητότητα 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 επακόλουθους κινδύνους αυξημένου χρόνου ημίσειας ζωής και τοξικότητας για την παρακεταμόλη. Η απορρόφηση και των δύο δραστικών ουσιών (της παρακεταμόλης και της καφεΐνης) είναι γρήγορη, όπως περιγράφεται στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες για την κάθε μία χωριστά. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια της παρακεταμόλης και της καφεΐνης στη βιβλιογραφία δεν παρουσιάζουν ευρήματα αναφορικά με τη συνιστώμενη δοσολογία και τον τρόπο χρήσης του προϊόντος. Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυόντων αποδεκτών προτύπων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προελαττονισμένο άμυλο, ποβιδόνη, ανθρακικό ασβέστιο, κροσποβιδόνη, αλγινικό οξύ, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, Opadry I (YS-1-7003) λευκό, κεκαθαρισμένο ύδωρ, κερι κωρναούβης.

6.2 Αεμεβατόπτες

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 ακριβοποιοίνο 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.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Panmigran 250 mg / 250 mg / 65 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 δοσολογία είναι 1 δισκίο. Ένα επιπλέον δισκίο μπορεί να ληφθεί, με διάστημα 4 με 6 ωρών μεταξύ των δόσεων. Σε περίπτωση εντονότερου 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 φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγαλύτερο διάστημα ή σε μεγαλύτερη δοσολογία χωρίς πρώτα να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πίνετε ένα ολόκληρο ποτήρι νερό με κάθε δόση.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 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 (βλέπε 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, θα μπορούσε να ενισχύσει τη νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Για το λόγο αυτό, το Panmigran αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια (π.χ. $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (βλέπε 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 ($GFR > 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (βλέπε 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 ιβουπροφαίνη, επισπεύδει τις κρίσεις άσθματος, το βρογχόσπασμο, το αγγειοοίδημα, την κνίδωση ή την οξεία ρινίτιδα.
- Ενεργό γαστρικό ή εντερικό έλκος, γαστρεντερική αιμορραγία ή διάτρηση και σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικής εξέλκωσης.
- Αιμοφιλία ή άλλες αιμορραγικές διαταραχές.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$)
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- Πρόσληψη άνω των 15 mg μεθοτρεξάτη εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 4.5)
- Τελευταίο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 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 την κεφαλαλγία μπορεί να επιβαρύνει την κατάσταση. Εάν η κατάσταση αυτή βιώνεται ή υπάρχουν υπόνοιες, θα πρέπει να λαμβάνεται ιατρική συμβουλή 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 της κεφαλαλγίας 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 (βλέπε 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), καθώς 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 (βλέπε 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 άμεσα. 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Το Panmigran μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση βρογχόσπασμου 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 ηλικίας 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 (T₄) ή τρι-ιωδοθυρονίνης (T₃) (βλέπε 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. 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 δυνητικώς ηπατοτοξικά φάρμακα ή φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα μικροσωμάτων (π.χ. ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, χλωραμφαινικόλη, υπνωτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη) (βλέπε 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 υπερδοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.9).
- Τα οίνοπνευματώδη ποτά πρέπει να αποφεύγονται ενώ λαμβάνεται αυτό το φάρμακο, επειδή η χρήση αλκοόλ σε συνδυασμό με παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Έχουν αναφερθεί περιστατικά μεταβολικής οξέωσης υψηλού χάσματος ανιόντων (HAGMA) λόγω πυρογλουταμικής οξέωσης σε ασθενείς με σοβαρή ασθένεια όπως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σήψη, ή υποσιτισμό και άλλες πηγές ανεπάρκειας γλουταθειόνης (π.χ. χρόνιος αλκοολισμός) που έλαβαν θεραπεία με παρακεταμόλη σε θεραπευτική δόση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα ή συνδυασμό παρακεταμόλης και φλουκλοξακιλλίνης. Εάν υπάρχει υποψία HAGMA λόγω πυρογλουταμικής οξέωσης, συνιστάται άμεση διακοπή της παρακεταμόλης και στενή παρακολούθηση. Η μέτρηση της ουροποιητικής 5-οξοπρολίνης μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό της πυρογλουταμικής οξέωσης ως υποκείμενης αιτίας της HAGMA σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

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 νεογνήτα 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 καλά 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.

Πίνακας 4-1 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 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, δεν 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 αναστολείς συσώρευσης αιμοπεταλίων (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).

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (ΕΑΕΣ)	Θα μπορούσαν να επηρεάσουν την πήξη και τη δράση των αιμοπεταλίων όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, οδηγώντας σε αυξημένη εμφάνιση αιμορραγίας γενικά και ειδικά σε γαστρεντερική αιμορραγία. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται.
Φαινυτοΐνη	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αυξάνει τα επίπεδα της στον ορό. Η φαινυτοΐνη 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, κανρενοϊκό)	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.
Διουρητικά 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.
Αντιυπερτασικά (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.
Ουρικοαππεκριτικά (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.
Σουλφονυλουρίες 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.

Πίνακας 4-2 Παρακεταμόλη

Συνδυασμός παρακεταμόλης με:	Πιθανό αποτέλεσμα:
Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων ή πιθανές ηπατοτοξικές ουσίες (π.χ. οινόπνευμα, ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, υπνωτικά και αντιεπιληπτικά συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης και της καρβαμαζεπίνης)	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.
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 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.
Φλουκλοξακιλλίνη	Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η παρακεταμόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φλουκλοξακιλλίνη, καθώς η ταυτόχρονη πρόσληψη έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση υψηλού χάσματος ανιόντων λόγω πυρογλουταμικής οξέωσης, ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)

Πίνακας 4-3 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 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, φαιντοΐνη 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 αδενοσίνης 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 24 ώρες πριν από τη δοκιμή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό το φάρμακο αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 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 (βλέπε 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. Από την 20^η εβδομάδα της κύησης και μετά, η χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο που επέρχεται από εμβρυϊκή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτό μπορεί να συμβεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο μετά τη διακοπή του. 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. Επομένως, 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. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προγεννητικής παρακολούθησης για ολιγοϋδράμνιο και στένωση του αρτηριακού πόρου μετά από έκθεση σε ακετυλοσαλικυλικό οξύ για αρκετές ημέρες από την εβδομάδα κύησης 20 και μετά. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ θα πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστούν ολιγοϋδράμνιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (πρώρη στένωση/κλείσιμο του *αρτηριακού πόρου* και πνευμονική υπέρταση)
- νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραπάνω)

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

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, ένα αντι-συσσωρευτικό αποτέλεσμα που μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή την παράταση του τοκετού.

Συνεπώς, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αντενδεικνύεται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3).

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 κύησης, 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 σαλικυλικό, η παρακεταμόλη και η καφεΐνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Λόγω της περιεκτικότητας σε καφεΐνη, μπορεί να επηρεαστεί η συμπεριφορά του παιδιού που θηλάζει (ευερεθιστότητα, ανεπαρκές σχήμα ύπνου). 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 μερικές αποδείξεις ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση της κυκλοξυγενάσης / προσταγλανδίνης μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στη γυναικεία γονιμότητα με επίδραση στην ωορρηξία. Αυτό είναι αντιστρεψίμο με διακοπή της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη ή υπνηλία, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειριστείτε μηχανήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολλές από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καθαρά δόσοεξαρτώμενες και ποικίλουν από το ένα άτομο στο άλλο.

Ο Πίνακας 4-4 παρέχει μια λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών από 16 εφάπαξ δόσης κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Panmigran στη θεραπεία ημικρανίας, κεφαλαλγίας ή οδοντικού πόνου 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 οργανικού συστήματος 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 4-4. 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 ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Υπερευαισθησία*, αναφυλακτική αντίδραση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Σπάνιες Μη γνωστές	μειωμένη όρεξη Κατακράτηση νατρίου και υγρών, μεταβολική οξέωση υψηλού χάσματος ανιόντων
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Νευρικότητα Αϋπνία Άγχος, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ένταση Ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Ζάλη Τρόμος, παραισθησία, κεφαλαλγία Δυσγευσία, διαταραχή στην προσοχή, αμνησία, μη φυσιολογικός συντονισμός, υπεραισθησία, κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα Ημικρανία, υπνηλία
Διαταραχές του οφθαλμού	Σπάνιες	Πόνος του οφθαλμού, οπτική διαταραχή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές Μη γνωστές	Εμβοές Προσωρινή απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές Μη γνωστές	Αρρυθμία Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες	Έξαψη, περιφερική αγγειακή διαταραχή

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Προτιμώμενος Όρος
	Μη γνωστές	Υπόταση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Σπάνιες Μη γνωστές Μη γνωστές	Επίσταξη, υποαερισμός, ρινόρροια Βρογχόσπασμος Δύσπνοια, άσθμα
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Ναυτία, κοιλιακή δυσφορία Ξηροστομία, διάρροια, έμετος Ερυγή, μετεωρισμός, δυσφαγία, στοματική παραισθησία, υπερέκκριση σιέλου Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγίας του άνω γαστρεντερικού σωλήνα, γαστρορραγίας, αιμορραγίας γαστρικού έλκους, αιμορραγίας δωδεκαδακτυλικού έλκους, αιμορραγίας του ορθού), έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένων γαστρικού έλκους, δωδεκαδακτυλικού έλκους, έλκους του παχέος εντέρου, πεπτικού έλκους), γαστρίτιδα
Ηπατοχολικές διαταραχές	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, σύνδρομο Reye's (βλέπε παράγραφο 4.3)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Σπάνιες Μη γνωστές	Υπερίδρωση, κνησμός, κνίδωση Ερύθημα, εξάνθημα, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυοσκελετική δυσκαμψία, αυχεναλγία, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Κόπωση, αίσθηση εκνευρισμού Εξασθένιση, θωρακική δυσφορία Αίσθημα κακουχίας, αίσθηση μη φυσιολογική
Διερευνήσεις	Όχι συχνές	Καρδιακός ρυθμός αυξημένος

*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.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολική οξέωση υψηλού χάσματος ανιόντων: Έχουν διαπιστωθεί περιστατικά μεταβολικής οξέωσης υψηλού χάσματος ανιόντων λόγω πυρογλουταμικής οξέωσης σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούν παρακεταμόλη (βλ. παράγραφο 4.4). Η πυρογλουταμική οξέωση ενδέχεται να εμφανιστεί ως συνέπεια των χαμηλών επιπέδων γλουταθειόνης στους εν λόγω ασθενείς.

Η αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας μπορεί να εμμένει 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 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Για την Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα,

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Για την Κύπρο

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας,

CY-1475 Λευκωσία,

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Σχετιζόμενη με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

Τα συμπτώματα ήπιας δηλητηρίασης από σαλικυλικό περιλαμβάνουν ζάλη, εμβοές, κώφωση, εφίδρωση, θερμά άκρα με αίσθημα παλμών, ναυτία και έμετο, αφυδάτωση, κεφαλαλγία και σύγχυση. Αυτά μπορεί να εκδηλωθούν σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα των 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 υπεραερισμό, πυρετό, ανησυχία,

κέτωση, αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση. 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/PTR, 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 στόματος.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα 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 ηλικίας κάτω των 5 ετών) η ενδοφλέβια χορήγηση διττανθρακικού 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 συκέντρωση του σαλικυλικού στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη από 700 μικρογραμμάρια/mL, ή χαμηλότερη σε παιδιά και ηλικιωμένους ανθρώπους, ή αν υπάρχει σοβαρή μεταβολική οξέωση.

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 οξέωση, νεφρική ανεπάρκεια) και τελικά σε κώμα και πιθανά σε θάνατο ή μπορεί να χρειαστεί μεταμόσχευση ήπατος. Λιγότερο συχνά μπορεί να αναπτυχθεί νέκρωση νεφρικών σωληναρίων.

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, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, και υπερικό ή με ιστορικό κατάχρησης οινόπνευματος, 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 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 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 στόματος λήψη μπορεί να μειωθεί με πρόκληση εμέτου ή με ενεργό άνθρακα.

Σχετιζόμενη με την καφεΐνη:

Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν επιγαστρικό πόνο, έμετο, άγχος, νευρικότητα, ανησυχία, αϋπνία, διέγερση, μυϊκές συσπάσεις, σύγχυση, τρόμο 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: N02B A51.

Μηχανισμός δράσης

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, κυρίως λόγω της αναστολής της βιοσύνθεσης προσταγλανδινών και θρομβοξάνων 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 A2. 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 I₂ (προστακυκλίνη), η οποία είναι αρτηριακό αγγειοδιασταλτικό και αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, ωστόσο δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ασπιρίνη είναι θρομβογόνο στον άνθρωπο.

Παρακεταμόλη

Έχουν προταθεί κεντρικοί μηχανισμοί δράσης 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 Panmigra στη θεραπεία των οξέων κρίσεων ημικρανίας επιβεβαιώθηκε σε 3 εφάπαξ δόσης, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και σε 2 εφάπαξ 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 εφάπαξ δόση Panmigra αποτελείται από 2 δισκία (500mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ, 500 mg παρακεταμόλη, 130 mg καφεΐνη).

Στις τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το Panmigra υπερίχε 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 εντός 30 λεπτών.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο μελέτη, το Panmigran και η ιβουπροφαίνη (2 δισκία ιβουπροφαίνης 200mg) συγκρίθηκαν στη θεραπεία της ημικρανίας. Το Panmigran 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 συγκρίθηκε με σουματριπτάνη 50mg και με εικονικό φάρμακο για την έγκαιρη θεραπεία της ημικρανίας. Στη μελέτη αυτή το Panmigran 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 φαρμάκου, 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, διπλά 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 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 εστεράσες 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 διαπερνά 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 σαλικυλουρικό 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 ως φαινολικά γλυκουρονίδια και 5 τοις εκατό ως 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.

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 στόματος χορήγηση με τη μέγιστη συγκέντρωση 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 δευτερεύοντες 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 φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της συνδυασμένης χρήσης τους. Τα ευρήματα όσον αφορά τη φαρμακοκινητική του Panmigran ήταν όπως αναμένονταν, 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 είδη ζώων (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 θεραπευτικά αντίστοιχες δόσεις με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας 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 (επίμυς, μύς, κόνικλος), πολύ υψηλές δόσεις καφεΐνης συσχετίστηκαν με αύξηση των γενετικών ανωμαλιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
- Στεαρικό οξύ

Επικάλυψη:

- Υπρομελλόζη (E464)
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
- Προπυλενογλυκόλη
- βενζοϊκό οξύ (E210)
- Κερί καρναούμπα (E903)

6.2 Ασυμβατότητες

Δε εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές αδιαφανείς ή διαφανείς κυψέλες (ανθεκτικά στα παιδιά) που αποτελούνται από PVC/PCTFE/PVC με υποστήριξη από λακαρισμένα φύλλα αλουμινίου (laminate).

Λευκές αδιαφανείς ή διαφανείς κυψέλες που αποτελούνται από PVC/PCTFE/PVC με υποστήριξη από λακαρισμένα φύλλα αλουμινίου (non-laminate).

Λευκές αδιαφανείς ή διαφανείς κυψέλες που αποτελούνται από PVC/PCTFE/PVC με ανθεκτική στα παιδιά υποστήριξη δύο επιστρώσεων, φύλλου αλουμινίου και PET (polyethylene terephthalate).

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HALEON ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, με Δ.Τ. HALEON ΕΛΛΑΣ
Λεωφόρος Κηφισίας 11, 151 23 Μαρούσι Αττικής, Ελλάδα,
Τηλ.: +30 210 2217200

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 49671/2-9-2015

Κύπρος: M.L.: 023953

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Δεκεμβρίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Σεπτεμβρίου 2015

Κύπρος

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Φεβρουαρίου 2024

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα: 20/01/2025

Κύπρος: 25/02/2025