

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPON 500 mg δισκία
DEPON 500 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία
DEPON MAXIMUM 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
DEPON 500 mg αναβράζοντα δισκία
DEPON 200 mg υπόθετα
DEPON 600 mg υπόθετα
DEPON 120 mg/5 ml σιρόπι
DEPON MAXIMUM 1 g αναβράζοντα δισκία
DEPON ODIS 500 mg διασπειρόμενα στο στόμα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- DEPON 500 mg δισκία: κάθε δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης.
- DEPON 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης.
- DEPON MAXIMUM 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1000 mg παρακεταμόλης.
- DEPON 500 mg αναβράζοντα δισκία: κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης.
- DEPON MAXIMUM 1 g αναβράζοντα δισκία: κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 1 g παρακεταμόλης.
- DEPON ODIS 500 mg διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο περιέχει 540,50 mg μικροενκαψλιωμένης με αιθυλοκυτταρίνη παρακεταμόλης που αντιστοιχούν σε 500 mg παρακεταμόλης σε κάθε δισκίο.
- DEPON 200 mg υπόθετα: κάθε υπόθετο περιέχει 200 mg παρακεταμόλης.
- DEPON 600 mg υπόθετα: κάθε υπόθετο περιέχει 600 mg παρακεταμόλης.
- DEPON 120 mg/5 ml σιρόπι: κάθε 5 ml σιροπιού περιέχουν 120 mg παρακεταμόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

- Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON 500 mg περιέχει 300 mg σορβιτόλης (E420) και 17,9 mmol (412,4 mg) νατρίου.
- Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON MAXIMUM 1 g περιέχει 252,2 mg σορβιτόλης (E420) και 24,6 mmol (567,3 mg) νατρίου.
- Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο DEPON ODIS 500 mg περιέχει 30,5 mg σορβιτόλης (E420), 93,8 mg σακχαρόζης, 5,0 mg ασπαρτάμης και 1,7 mmol (39,1 mg) νατρίου.
- Το DEPON σιρόπι περιέχει 450 mg σακχαρόζης και 0,06 mmol (1,37 mg) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο απλό ή επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο ή αναβράζον ή διασπειρόμενο στο στόμα, υπόθετο, σιρόπι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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 συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ακούσια υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατική βλάβη και θάνατο (βλ. 4.9 Υπερδοσολογία).**

Δισκία Depon

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

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

Προϊόν Depon	Δόση Παρακεταμόλης (mg)	Μέγιστος Αριθμός Δισκίων ανά Δόση	Ελάχιστο Διάστημα μεταξύ των δόσεων (ώρες)	Μέγιστη Ημερήσια Δόση (δισκία)
Δισκία 500 mg (απλά, αναβράζοντα, διασπειρόμενα στο στόμα)	500 mg	2	4 έως 6 ώρες	8 (4.000 mg)
Δισκία 1.000 mg (επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, αναβράζοντα)	1.000 mg	1	4 έως 6 ώρες	4 (4.000 mg)

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

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

Μην καταπίνετε τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία, πρέπει να λιώνουν πάνω στη γλώσσα.

Πίνακας 2: Δοσολογία αναβραζόντων δισκίων Depon 500 mg για παιδιά ηλικίας από 4 ετών και άνω.

Σωματικό Βάρος (kg)	Ηλικία κατά Προσέγγιση (έτη)*	Δόση Παρακεταμόλης (mg)	Μέγιστος Αριθμός Αναβραζόντων Δισκίων ανά Δόση	Ελάχιστο Διάστημα μεταξύ των δόσεων (ώρες)	Μέγιστη Ημερήσια Δόση (δισκία)
14 έως < 20	4 έως < 7	250	0,5	6	2 (1.000 mg)
20 έως < 27	7 έως < 10	250	0,5	4	3 (1.500 mg)
27 έως < 40	10 έως < 11	500	1	6	4 (2.000 mg)
40 έως < 50	11 έως < 12	500	1	4	6 (3.000 mg)

≥ 50	12 έως ≤ 14	500	1 έως 1.5	4 έως 6	6 (3.000 mg)
------	-------------	-----	-----------	---------	-----------------

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

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

Depon Υπόθετα

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 15 ετών, η μέγιστη ημερήσια δόση υπόθετων παρακεταμόλης είναι 60 mg/kg/ημέρα σε 4 διαστήματα, περίπου 15 mg/kg κάθε 6 ώρες.

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω, η μέγιστη ημερήσια δόση υπόθετων παρακεταμόλης είναι 60 mg/kg/ημέρα σε 4 διαστήματα, περίπου 15 mg/kg κάθε 6 ώρες.

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 0,5-1 g, 3-4 φορές ημερησίως

Παιδιά 6-12 ετών: 250-500 mg, 3-4 φορές ημερησίως

Παιδιά 1-5 ετών: 125 -250 mg 3-4 φορές ημερησίως

Λόγω του κινδύνου τοπικής τοξικότητας, τα υπόθετα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερες από τέσσερις φορές ημερησίως και όχι περισσότερα από 2 υπόθετα την κάθε φορά. Ο κύκλος της θεραπείας μέσω του ορθού πρέπει να είναι όσο το δυνατό συντομότερη.

Η χρήση υπόθετων δε συνιστάται σε ασθενείς με διάρροια.

Depon Σιρόπι

Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, η μέγιστη ημερήσια δόση παρακεταμόλης είναι 60 mg/kg/ημέρα σε 3 έως 4 διαστήματα, περίπου 10-15 mg/kg κάθε 6 ώρες.

Πίνακας 3: Παιδιατρική Δοσολογία για το Depon 120 mg/5 ml σιρόπι σύμφωνα με το σωματικό βάρος

Σωματικό Βάρος (kg)	Ηλικία κατά Προσέγγιση (έτη)*	Δόση Παρακεταμόλης (mg)	Αριθμός ml ανά Δόση	Ελάχιστο Διάστημα μεταξύ των δόσεων (ώρες)	Μέγιστη Ημερήσια Δόση (ml)
< 8	< 1	Απευθυνθείτε σε γιατρό			
8 έως < 12	1 έως < 2	120	5	6	20 (480 mg)
12 έως < 16	2 έως < 3	180	7,5	6	30 (720 mg)
16 έως < 20	3 έως < 5	240	10	6	40 (960 mg)
20 έως < 24	5 έως < 6	300	12,5	6	50 (1.200 mg)
24 έως ≤ 28	6 έως ≤ 8	360	15	6	60 (1.440 mg)

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

Για τα παιδιά ηλικίας 8-12 ετών διατίθενται εναλλακτικές φαρμακοτεχνικές μορφές και δοσολογίες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Deron αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

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

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, πρέπει να μειωθεί η δόση ή να παραταθεί το δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η μέγιστη ημερήσια δόση 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 αντιρροπούμενης ενεργού ηπατοπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ήπια έως μέτρια ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
- συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία)
- χρόνιου αλκοολισμού
- χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- αφυδάτωσης.

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

Ηλικιωμένοι

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στην υδροχλωρική προπακεταμόλη (προφάρμακο της παρακεταμόλης) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη ενεργός ηπατοπάθεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
- Σε νεφρικές λιθιάσεις (μόνο τα αναβράζοντα δισκία).

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 παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις:

- Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής

υπερχολερυθριναιμία) Βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία

- Σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) Βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Νεφρική δυσλειτουργία
- Ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία)
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλυουταθειόνης)
- Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας
- Απαιτείται προσοχή στα παιδιά ώστε να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας
- Σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας
- Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης ή σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου.

Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON 500 mg περιέχει 412,4 mg νατρίου, ισοδύναμο με 20,62% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 165% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Το αναβράζον δισκίο DEPON 500 mg θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από όσους ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON 500 mg περιέχει 300 mg σορβιτόλης (E420). Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η σορβιτόλη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερική δυσφορία και ήπια υπακτική δράση.

Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON MAXIMUM 1 g περιέχει 567,3 mg νατρίου, ισοδύναμο με 28,37 % της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 113% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Το αναβράζον δισκίο DEPON MAXIMUM 1 g θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από όσους ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON MAXIMUM 1 g περιέχει 252,2 mg σορβιτόλης (E420). Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η σορβιτόλη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερική δυσφορία και ήπια υπακτική δράση.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο DEPON MAXIMUM 1000 mg περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο DEPON ODIS 500 mg περιέχει 39,1 mg νατρίου, ισοδύναμο με 2 % της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 15,64% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο DEPON ODIS 500 mg θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από όσους ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο DEPON ODIS 500 mg περιέχει 30,5 mg σορβιτόλης (E420). Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η σορβιτόλη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερική δυσφορία και ήπια υπακτική δράση. Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο DEPON ODIS 500 mg περιέχει 5,0 mg ασπαρτάμης (πηγή φαινυλαλανίνης), η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής για ανθρώπους με φαινυλκετονουρία.

Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο DEPON ODIS 500 mg περιέχει 93,8 mg σακχαρόζης. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το DEPON σιρόπι περιέχει 1,37 mg νατρίου στα 120 mg/5 mL. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Το DEPON σιρόπι περιέχει 450 mg σακχαρόζης. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Συνιστάται προσοχή όταν η φλουκλοξακιλλίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παρακεταμόλη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων (HAGMA). Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για HAGMA είναι κυρίως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη ή κακή διατροφή, ειδικότερα εάν έχουν χρησιμοποιηθεί οι υψηλότερες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης.

Μετά τη συγχορήγηση φλουκλοξακιλλίνης και παρακεταμόλης, συνιστάται στενή παρακολούθηση για τον εντοπισμό οξεοβασικών διαταραχών, συγκεκριμένα της HAGMA, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης για 5-οξοπρολίνη στα ούρα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

Ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλ μπορεί να εμφανίσουν διαταραχές μεταβολισμού υψηλών δόσεων παρακεταμόλης και να αυξηθεί ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα.

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

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

Η παρακεταμόλη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης, εντούτοις, η κλινική σημασία αυτού δεν είναι σαφής.

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

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

Χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών ή από του στόματος στεροειδικών αντισυλληπτικών επηρεάζει τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσει την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας το μεταβολισμό πρώτης διόδου ή την αποβολή.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η κλινική εμπειρία με τη χρήση της παρακεταμόλης κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας είναι περιορισμένη.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα.

Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Θηλασμός

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και έχει ανιχνευτεί σε συγκεντρώσεις με αναλογία 1:1 συγκριτικά με αυτές του πλάσματος. Έχει αναφερθεί εξάνθημα σε θηλάζοντα βρέφη. Ωστόσο, η παρακεταμόλη θεωρείται συμβατή με τον θηλασμό. Εντούτοις, πρέπει να εφιστάται η προσοχή κατά τη χορήγηση του DEPON σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί τέτοια επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις θεραπευτικές δόσεις στερείται σχεδόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σπάνια, αντιδράσεις υπερευαισθησίας που εκδηλώνονται με δερματικό εξάνθημα ή ερυθρότητα και απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη υψηλών δόσεων αναφέρονται ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του ΚΝΣ ή υπνηλία, θρομβοκυττοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αλλά η συχνότητα εμφάνισης δεν είναι γνωστή:

Κατηγοριοποίηση Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία Ουδετεροπενία Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική καταπληξία/αντίδραση Υπερευαισθησία
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική ανεπάρκεια, Ηπατική νέκρωση, Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνησμός
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα	Κύπρος
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr	Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία Φαξ: + 357 22608649 Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

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

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος. Τα κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης είναι συνήθως εμφανή αρχικά μετά από 1 έως 2 ημέρες και συνήθως φθάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 3 με 4 ημέρες από τη λήψη. Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακά εμφανίζεται υπερτρανσαμιναιμία, υπερχολερυθριναιμία, γαλακτική αφυδρογονόση και παράταση 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 παγκρεατίτις.

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

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

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

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από τη λήψεως απομακρύνει εκ του στομάχου τα υπολείμματα του φαρμάκου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότου αρχίζει αμέσως, εφόσον η

ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg σωματικού βάρους για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg σωματικού βάρους για τα παιδιά και η συνέχισή της εξαρτάται από τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πάρτε δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της παρακεταμόλης στο πλάσμα, όσο το δυνατόν συντομότερα. Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά την λήψη και να έχει γίνει εντός 16 ωρών μετά τη χρήση. Οι τιμές των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς τον χρόνο από της λήψεως (βλ. σχήμα). Η χορήγηση του αντιδότου χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από την γραμμή κινδύνου. Γενικώς θεωρείται ότι η εφάπαξ λήψη άνω των 10 g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικώς έκδηλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με την 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 χορήγηση της αρχίζει εντός 8 ωρών από της λήψεως, πρέπει να χορηγείται ακόμη και αν έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη.

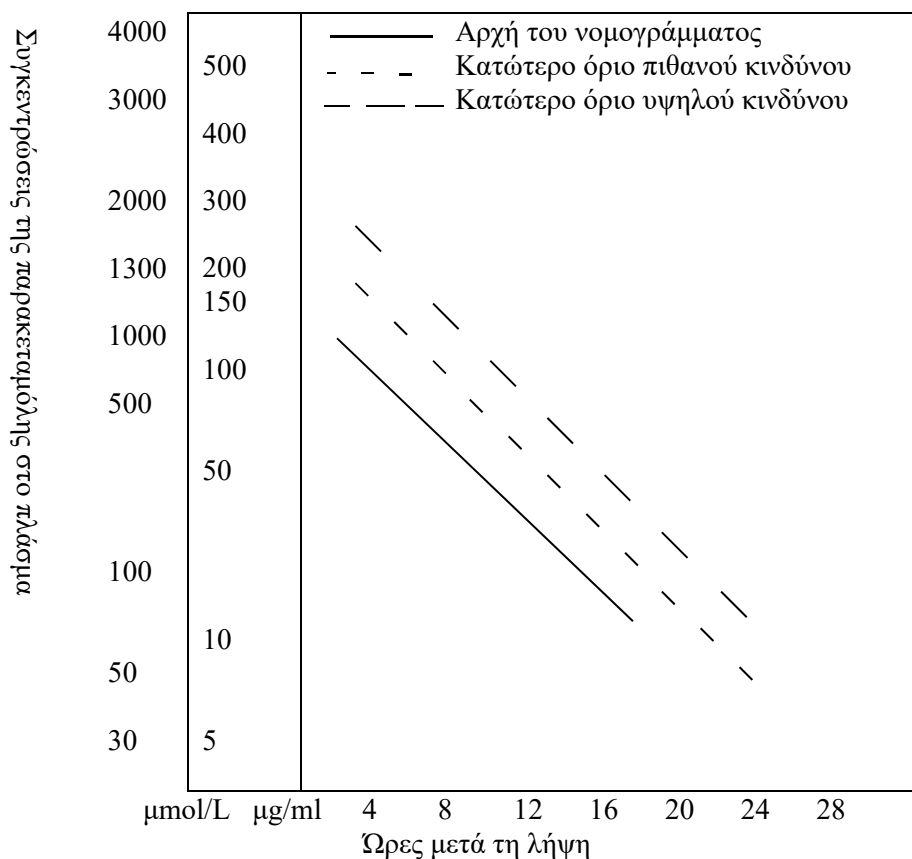
Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg σωματικού βάρους διαλυμένα σε 200 κ.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg σωματικού βάρους σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg σωματικού βάρους σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες. Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιϊσταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

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

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

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

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



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 τη συνεχή γραμμή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αντίθεση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αιταμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης από το ορθό γίνεται πιο αργά από ότι μέσω της στοματικής οδού. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε περίπου 2 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση από το ορθό.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένο με κυστεΐνη και μερκαπτοουρικό οξύ. Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων καιθεικών ενώσεων, με την 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 οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-π-βενζοκινονοϊμίνη (NABQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεξευγμένος 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 ωςθειικά παράγωγα σύζευξης (κατά προσέγγιση 30%). Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο. Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής στο πλάσμα είναι περίπου 2 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης < 10 ml/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται. Για το γλυκουρονίδιο και ταθειικά 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 δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένα άτομα

Η φαρμακοκινητική, η ικανότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλικιωμένα άτομα. Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσης γι' 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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, συμπεριλαμβανομένης της έντονης τοξικότητας στο ήπαρ και στο 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

DEPON 500 mg δισκία:

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Πολυβιδόνη

Στεατικό οξύ.

DEPON 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Πολυβιδόνη

Στεατικό οξύ.

Επικάλυψη: Opadry II white κεκαθαρμένο ύδωρ.

Σύνθεση Opadry II: πολυβινυλική αλκοόλη μερικώς υδρολυμένη, διοξείδιο του τιτανίου E171, πολυαιθυλενογλυκόλη PEG 3350, τάλκης, διοξείδιο του σιδήρου κίτρινο E172, κίτρινο της κινολίνης E104.

DEPON MAXIMUM 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Γλυκερόλη (ως glycerol dibehenate)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη: Υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου E171, προπυλενογλυκόλη.

DEPON 500 mg αναβράζοντα δισκία:

Κιτρικό οξύ

Άνυδρο ανθρακικό νάτριο

Όξινο ανθρακικό νάτριο

Κόνις σορβιτόλης

Νατριούχος σακχαρίνη
Δοκουσικό νάτριο
Πολυβιδόνη
Βενζοϊκό νάτριο.

DEPON MAXIMUM 1 g αναβράζοντα δισκία:

Κιτρικό οξύ
Άνυδρο ανθρακικό νάτριο
Όξινο ανθρακικό νάτριο
Σορβιτόλη
Νατριούχος σακχαρίνη
Δοκουσικό νάτριο
Πολυβιδόνη
Βενζοϊκό νάτριο.

DEPON ODIS 500 mg διασπειρόμενα στο στόμα δισκία:

Κιτρικό οξύ
Όξινο ανθρακικό νάτριο
Σορβιτόλη
Άνυδρο ανθρακικό νάτριο
Συμπιεστή σακχαρόζη
Κροσποβιδόνη
Βενζοϊκό νάτριο
Βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι
Ασπαρτάμη
Καλιούχος ακεσουλφάμη.

DEPON 200 mg και 600 mg υπόθετα:

Ημισυνθετικά γλυκερίδια.

DEPON 120 mg/5 ml σιρόπι:

Σακχαρόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 1450
Κιτρικό οξύ
Βενζοϊκό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Διϋδρικό κιτρικό νάτριο
Βελτιωτικό γεύσης αγριοκέρασο
Βουτυλοϋδροξυανισόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

- DEPON 500 mg δισκία: 60 μήνες
- DEPON 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 36 μήνες
- DEPON MAXIMUM 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 36 μήνες
- DEPON 500 mg αναβράζοντα δισκία: 36 μήνες
- DEPON MAXIMUM 1 g αναβράζοντα δισκία: 36 μήνες
- DEPON ODIS 500 mg διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 36 μήνες
- DEPON 200 mg και 600 mg υπόθετα : 36 μήνες
- DEPON 120 mg/5 ml σιρόπι: 18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

DEPON δισκία 500 mg, DEPON επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 500 mg, DEPON ODIS διασπειρόμενα στο στόμα δισκία 500 mg, DEPON υπόθετα 200 mg και 600 mg: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

DEPON αναβράζοντα δισκία 500 mg, DEPON MAXIMUM αναβράζοντα δισκία 1 g και DEPON MAXIMUM επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 1000 mg: Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή τους.

DEPON σιρόπι 120 mg/5 ml: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- DEPON 500 mg δισκία: κουτί με 20 λευκά στρογγυλά δισκία σε κυψέλες (αλουμίνιο/PVC).
- DEPON 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κουτί με 16 ή 20 δισκία σε κυψέλες.
- DEPON MAXIMUM 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κουτί με 8 δισκία σε κυψέλες (αλουμίνιο/PVC)
- DEPON αναβράζοντα δισκία 500 mg: κουτί με 10 λευκά στρογγυλά διχοτομούμενα δισκία σε σωληνάριο (πολυπροπυλενίου) με πάμα (πολυαιθυλενίου).
- DEPON MAXIMUM 1 g αναβράζοντα δισκία: κουτί με 8 λευκά στρογγυλά δισκία σε σωληνάριο (πολυπροπυλενίου) με πάμα (πολυαιθυλενίου) που περιέχει αφυγραντικό.
- DEPON ODIS 500 mg διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: κουτί με 16 λευκά στρογγυλά δισκία σε 2 σωληνάρια (πολυπροπυλενίου) με πάμα (πολυαιθυλενίου) που περιέχει αφυγραντικό.
- DEPON 200 mg και 600 mg υπόθετα: κουτί με 6 υπόθετα σε ταινία (αλουμινίου).
- DEPON 120 mg/5 ml σιρόπι: άχρωμο έως υποκίτρινο σιρόπι σε γυάλινη σκουρόχρωμη φιάλη των 150 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

UPSA SAS

3 rue Joseph Monier

92500 Rueil-Malmaison

Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος

BIANEΞ Α.Ε.

Οδός Τατοΐου

146 71 Νέα Ερυθραία, Αττική

Τηλ.: 210 8009111-120

Διανέμεται από τη

BIAN Α.Ε.

Τηλ.: 210 9882947

Κύπρος
Άκης Παναγιώτου & Υιός ΕΠΕ
1522 Λευκωσία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

Κύπρος
DERON δισκία 500 mg:
DERON MAXIMUM αναβράζοντα δισκία 1 g:
DERON σιρόπι 120 mg/5 ml:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα
6/2/2007

Κύπρος
DERON δισκία 500 mg: 13/12/2005
DERON MAXIMUM αναβράζοντα δισκία 1 g: 15/11/2005
DERON σιρόπι 120 mg/5 ml: 22/12/2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ