

ALGINE
(Paracetamol + Caffeine)
Δισκία (500+65)mg/TAB

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALGINE

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης και 65mg καφεΐνης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Ενδείξεις

Αντιμετώπιση ήπιας έως μέτριας εντάσεως άλγους, δυσμηνόρροια και ως αντιπυρετικό. Προτιμάται σε άτομα τα οποία πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος (υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, βρογχικό άσθμα, διαταραχές της πηκτικότητας, ιστορικό πεπτικού έλκους, παιδιά με κίνδυνο αναπτύξεως συνδρόμου Reye από τη χορήγηση σαλικυλικών).

4.2 Δοσολογία

Η συνήθης δόση ενηλίκων είναι 60mg/kg βάρους σε διηρημένες δόσεις.

Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Από του στόματος:

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 1-2 δισκία κάθε 4-6 ώρες.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 δισκία για χορήγηση βραχείας διάρκειας και τα 5 δισκία για χρόνια χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη, την καφεΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.
- Βαριά ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ALGINE πρέπει να χορηγείται με προσοχή

- σε άτομα με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία
- σε αλκοολικούς
- σε παιδιά απαιτείται προσοχή ώστε να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.
- σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο της γαλουχίας.
- Όταν το φάρμακο λαμβάνεται χρόνια ή σε μεγάλες δόσεις πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία.
- το ALGINE δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών εκτός εάν συνιστάται.
- κατά τη διάρκεια λήψης του ALGINE θα πρέπει να αποφεύγεται υπερβολική κατανάλωση ποτών που περιέχουν καφεΐνη όπως καφές ή τσάι διότι μπορεί να προκληθεί νευρική ευερεθιστότητα και αϋπνία.
- επιστάται η προσοχή των αθλητών στο γεγονός ότι το ιδιοσκεύασμα αυτό περιέχει καφεΐνη, η οποία μπορεί να δώσει θετική αντίδραση στον έλεγχο του αντι-ντοπαρίσματος.

Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Το ALGINE περιέχει Lactose Monohydrate. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η χολεστουραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης ενώ η μετοκλοπραμίδη και η ντομπεριδόνη την αυξάνουν.

Με ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες) αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να εμφανίσουν διαταραχές μεταβολισμού μεγάλων δόσεων παρακεταμόλης και να αυξήσουν το χρόνο ημιζωής της στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη μπορεί να μειώσει τη νεφρική απέκκριση και να αυξήσει τα επίπεδα της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Σε σύγχρονη χορήγηση με από του στόματος αντιπηκτικά φαίνεται ότι αυξάνει ο κίνδυνος αιμορραγίας.

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

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

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

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

4.6 Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία

Κύηση: Μέχρι σήμερα δεν έχουν προκύψει ενδείξεις ότι η παρακεταμόλη εμφανίζει δυσμενείς επιδράσεις στο έμβρυο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις που αφορούν στη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.

Γαλουχία: Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, και έχει ανιχνευτεί σε συγκεντρώσεις με αναλογία 1:1 με αυτές του πλάσματος, αλλά δε φαίνεται να έχει δυσμενείς επιδράσεις στο βρέφος όταν χορηγείται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα.

4.7 Επίδραση 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 ερύθημα και απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ελαφρά γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναίμια, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του ΚΝΣ ή υπνηλία, θρομβοκυττοπενική πορφύρα.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων.

Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων:

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα μίας ακούσιας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η δια μιας λήψη 10 έως 15g παρακεταμόλης από ενήλικες μπορεί να προκαλέσει βαριά ηπατοκυτταρική νέκρωση και σπανιότερα νεφρική σωληναριακή νέκρωση.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος. Η ηπατική βλάβη μπορεί να εμφανισθεί και 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη ενώ συνήθως φθάνει στο μέγιστο της βαρύτητας της στις 3 με 4 ημέρες από τη λήψη. Μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κόμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία και παράταση του χρόνου προθρομβίνης που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. 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.

Η πιθανότητα της τοξικής επιδράσεως αυξάνει στους αλκοολικούς, σ' αυτούς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία επάγουν τα ενζυμικά συστήματα του ήπατος και τους καχέκτες.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της Ν-ακελ-ρ-βενζοκινονεΐμινης (NAPQI), η οποία αδραναποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεξυγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI 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 αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από της 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 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.

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

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

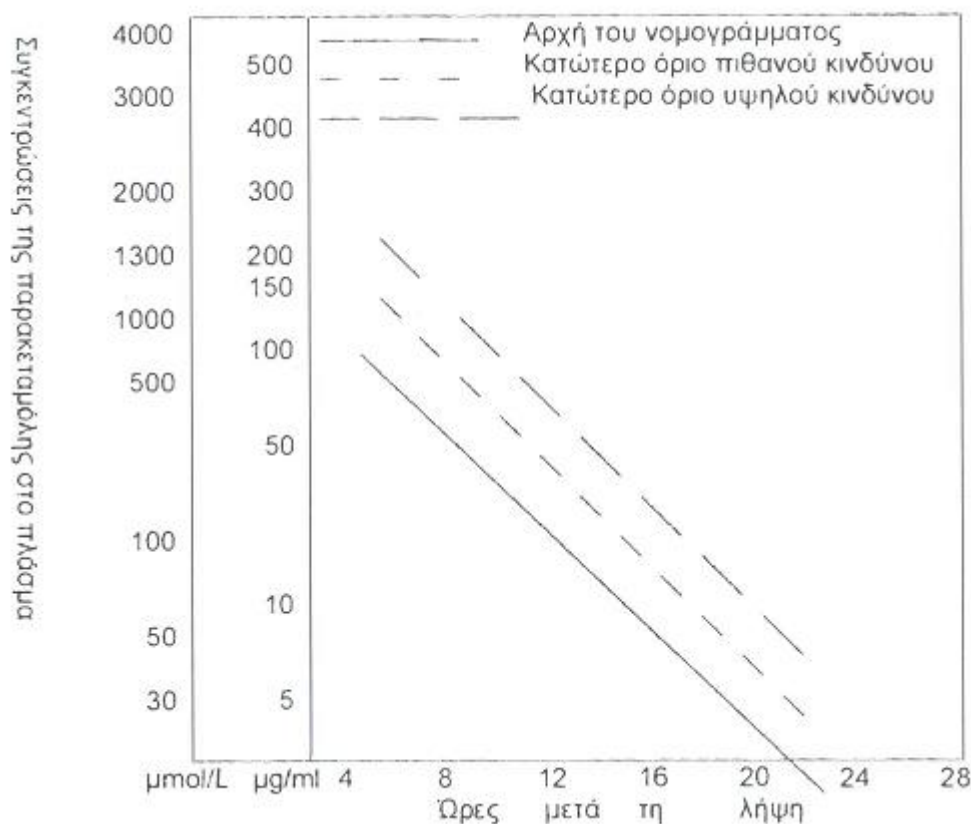
Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ. εκ. γλυκόζης 5 % σε έγχυση 15-20 λεπτών ακολουθούμενα από έγχυση 50mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg Β.Σ. σε 1000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες. Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιϊσταμινικά 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 2,5g 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 αντιδότα 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 εφ' άπαξ λήψη παρακεταμόλης.** Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από τη συνεχή γραμμή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά στερείται των παρενεργειών 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 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.

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

Καφεΐνη

Η καφεΐνη εμφανίζει ποικίλη φαρμακολογική δράση τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια. Η καφεΐνη είναι διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, του καρδιακού μυός, διουρητικό, προκαλεί χαλάρωση του λείου μυός, αυξάνει την έκκριση του γαστρικού οξέος και προκαλεί αύξηση της γλυκόζης και των ελευθέρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Η καφεΐνη διεγείρει τον προμήκη, το αναπνευστικό, αγγειοκινητικό και παρασυμπαθητικό κέντρο.

Η καφεΐνη προάγει τη σύνθεση και την απελευθέρωση στο πλάσμα των κατεχολαμινών ιδιαίτερα της νορ-επινεφρίνης. Η παρατηρούμενη περιορισμένη μείωση στην ανοχή του σακχάρου είναι δυνατόν να οφείλεται στην κατεχολαμίνη και την επακολουθούσα αύξηση κυκλικής μονοσφωσφορικής αδενοσίνης.

Σε υψηλές δόσεις η καφεΐνη διεγείρει το νωτιαίο μυελό. Η καφεΐνη δρα σαν ανταγωνιστής της αδενοσίνης στους υποδοχείς και ο ανταγωνισμός αυτός στους διάφορους ιστούς έναντι της αδενοσίνης θεωρείται και ο πλέον σημαντικός μηχανισμός δια του οποίου η καφεΐνη ασκεί τη φαρμακολογική δράση της. Η καφεΐνη αναστέλλει, επίσης τη δράση της 5' Νεοκλεοτιδάσης και ανταγωνίζεται τη δράση της Diazepam στο κεντρικό νευρικό σύστημα με το να εμποδίζει τη δέσμευση της βενζοδιαζεπίνης στους αντίστοιχους υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα και την παράλληλη αύξηση των υποδοχέων αυτών στους ιστούς. Οι δόσεις καφεΐνης προκειμένου να δεσμευθούν οι υποδοχείς της βενζοδιαζεπίνης πρέπει να είναι υψηλές. Επίσης η καφεΐνη δρα κατ' έμμεσο τρόπο ανασταλκώς στη δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος και ενισχύει τη δράση της νορ-αδρεναλίνης στο αγγειακό σύστημα. Η καφεΐνη δεν αναστέλλει τη σύνθεση των προσταγλαδινών αλλά ούτε και προάγει την αναστολή της σύνθεσής τους που προκαλεί η ασπιρίνη. Δευτερεύοντες μηχανισμοί δράσης της καφεΐνης θεωρούνται η αναστολή της φωσφο-δι-εστεράσης και η ενεργοποίηση των ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) ιδιαίτερα όταν και όπου υπάρχουν υψηλές συγκεντρώσεις καφεΐνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

A. Γενικά χαρακτηριστικά

Παρακεταμόλη

Απορρόφηση: Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 30-60 λεπτά μετά την κατάποση.

Κατανομή: Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς.

Οι συγκεντρώσεις είναι συγκρίσιμες στο αίμα, 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 έναν τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθιόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτουρικό 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 κορέννται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.

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

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

Απόβολή: Η αποβολή γίνεται κυρίως με τα ούρα υπό τη μορφή ανενεργών γλυκουρονικών (60-80%) και θειικών μεταβολιτών (20-30%) και 5% απομακρύνεται αναλλοίωτο.

Το 90% της καταποθείσης δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονίδια (60-80%) ή όξινο θειϊκό εστέρας (20-30%)

Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Φυσιοπαθολογικές περιπτώσεις:

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης < 10 ml/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα δε φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα το μεταβολισμό της παρακεταμόλης.

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

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

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

Καφεΐνη

Ο χρόνος ημισίας ζωής της καφεΐνης μειώνεται στους καπνίζοντες και επιμηκύνεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο χρόνος ημισίας ζωής εμφανίζεται αρκετά αυξημένος σε νεογνά, 100 ώρες στη διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων, περίπου 30 φορές αυτή του ενηλίκου. Η δέσμευση της καφεΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι της τάξης του 10 - 35% του φαρμάκου και ο όγκος διάχυσης είναι 0,5 - 0,7 lit/kg ενδεικτικό της ευρείας διανομής του φαρμάκου συμπεριλαμβανόμενης και του ενδοκυτταρικού υγρού. Η καφεΐνη διέρχεται το φραγμό αίματος - εγκεφάλου και του πλακούντα.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της καφεΐνης είναι:

1. Ηλικία: Ο χρόνος ημιαποβολής του φαρμάκου είναι σημαντικά αυξημένος στην νεογνική ηλικία.
2. Γενετική: ο μεταβολισμός της καφεΐνης έχει σχέση και επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό της N-ακετυλτρανσφεράσης και παρουσιάζει ταχεία και βραδεία μορφή ακετυλίωσης, ανάλογα με το γενετικό γνώρισμα.
3. Άσκηση: Σωματική άσκηση, μέσης εντάσεως, αυξάνει τη συγκέντρωση της καφεΐνης στο πλάσμα και μειώνει το χρόνο ημιαποβολής του φαρμάκου (από 4 σε 2-3 ώρες).
4. Εγκυμοσύνη: Εγκυμοσύνη αυξάνει το χρόνο ημιαποβολής της καφεΐνης 2,5 - 7 φορές.

5. **Ασθένεια:** Η καφεΐνη μεταβολίζεται κυρίως δια του ήπατος. Παθήσεις του ήπατος μειώνουν το ρυθμό μεθυλίωσης στον άνθρωπο.

6. **Κάπνισμα:** Το κάπνισμα αυξάνει τον μεταβολισμό της καφεΐνης, ο χρόνος ημιαποβολής μειώνεται έως και 50% του συνήθους, αποτέλεσμα της αυξημένης ενζυματικής δραστηριότητας (κυττόχρωμα P4501A²) στο ήπαρ που συνοδεύει το κάπνισμα.

7. **Φάρμακα:** Ένας αριθμός φαρμάκων επηρεάζει την απέκκριση της καφεΐνης διαμέσω του ενζυματικού ανταγωνισμού όπως τα αντισυλληπτικά, η σιμετιδίνη, η δισουλφιράμη, τα οιοπνευματώδη.

Χαρακτηριστική είναι η επίδραση της καφεΐνης στη φαρμακοκινητική και το μεταβολισμό των φαρμάκων. Η καφεΐνη διευκολύνει την έκκριση του γαστρικού οξέος και προάγει την διάχυση - απορρόφηση της ασπιρίνης. Ταυτόχρονη χορήγηση καφεΐνης (120 mg) και ασπιρίνης (650 mg) αυξάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και διαθεσιμότητα του αναλγητικού φαρμάκου (ασπιρίνης) κατά 20 %.

B. Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Ο συνδυασμός παρακεταμόλης – καφεΐνης δεν παρουσιάζει ανεπιθύμητες φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Παρακεταμόλη

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, μόνο μετά από χορήγηση πολύ κυτταροτοξικών δόσεων.

Καφεΐνη

A. Οξεία τοξικότητα

Η καφεΐνη χρησιμοποιείται ευρέως σε συνδυασμούς αναλγητικών, έναντι του κοινού κρυολογήματος αλλά και σε αμιγή ή σε συνδυασμό μορφή σε διάφορα διεγερτικά φαρμακευτικά σκευάσματα.

Ενώ σοβαρή καρδιακή τοξικότητα σπάνια αποτελεί κλινικό πρόβλημα, συχνές είναι οι καρδιακές αρρυθμίες και οι ταχυαρρυθμίες που συνοδεύουν την υπερδοσολογία καφεΐνης και χαρακτηρίζουν την οξεία τοξικότητα του φαρμάκου. Η οξεία θανατηφόρα δόση καφεΐνης για τον ενήλικα υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη των 10g ή περισσότερο των 1750 mg ανά kg βάρους σώματος. Τοξικά συμπτώματα εμφανίζονται στους ενήλικες με 1 g ή μεγαλύτερη λαμβανομένης από του στόματος δόση καφεΐνης. Η τοξική δόση για τα παιδιά είναι σημαντικά μικρότερη.

Η κλινική εικόνα της οξείας τοξικότητας της καφεΐνης χαρακτηρίζεται αρχικά από κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετο, διάρροια. Καρδιακές αρρυθμίες, σπασμοί, πνευμονικό οίδημα και μεταβολική οξέωση παρατηρούνται επίσης σε σοβαρές περιπτώσεις οξείας τοξίκωσης.

Η ποσότητα της καφεΐνης σε κάθε φαρμακευτικό ή διαιτητικό προϊόν ποικίλλει. Στιγμιαίος καφές περιέχει 60 - 90 mg καφεΐνης σε κάθε 150 ml του ροφήματος, ενώ η ποσότητα της καφεΐνης στα 150 ml καφέ φίλτρου ανέρχεται στα 85 - 139 mg. Τα άνευ συνταγής διατιθέμενα στο κοινό διεγερτικά δισκία περιέχουν 100 - 200 mg έκαστον καφεΐνης

B. Χρόνια τοξικότητα

Συχνά κλινικά συμπτώματα στη χρόνια επανειλημμένη τοξίκωση με καφεΐνη είναι νευρική και έκτακτες καρδιακές συστολές. Γενικώς στη συμπτωματολογία της επανειλημμένης λήψης αναφέρονται : Υπερκινητικότητα, αϋπνία, ψυχώσεις (μανία, κατάθλιψη, επιδείνωση της σχιζοφρένειας και του άγχους), κρίσεις πανικού. Οι ψυχώσεις συχνά οφείλονται σε προϋπάρχουσα ψυχιατρική ασθένεια και βελτιώνονται με τη διακοπή λήψης της καφεΐνης.

Στα παιδιά παρατηρείται υπερκινητικότητα, υπέρταση, ταχυκαρδία, ερεθιστικότητα, έμετος.

Γ. Μεταλλαξιόγonos δράση - ογκογένεση

Δεν αναφέρεται τεκμηριωμένη καρκινογένεση από χρήση καφεΐνης.

Δ. Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Η καφεΐνη διέρχεται τον πλακούντα και ανιχνεύεται στο έμβρυο. Κατανάλωση καφεΐνης σε ποσότητα μεγαλύτερη των 150 mg την ημέρα συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αυτόματης έκτρωσης στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Η εγκυμοσύνη αυξάνει το χρόνο ημιαποβολής της καφεΐνης (που είναι περίπου 3,5 ώρες) κατά 2 - 7 φορές. Σημαντική αύξηση (30 φορές) του χρόνου ημιαποβολής παρατηρείται στην διάρκεια της νεογνικής περιόδου. Η καφεΐνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα όπου και ανιχνεύεται σε μικρές ποσότητες (περίπου 1% της συγκέντρωσης στη μητέρα με συνήθεις δόσεις).

Παρακεταμόλη / καφεΐνη

A. Οξεία τοξικότητα

Ο συνδυασμός παρακεταμόλης - καφεΐνης δεν αυξάνει την οξεία τοξικότητα που παρατηρείται με καθένα από τα συστατικά του σκευάσματος παρακεταμόλης ή καφεΐνης.

B. Χρόνια τοξικότητα

Η χρόνια τοξικότητα του σκευάσματος είναι χαρακτηριστική της επιμέρους χρόνιας τοξικότητας που παρατηρείται με τη μεμονωμένη χορήγηση παρακεταμόλης ή καφεΐνης.

Γ. Μεταλλαξιόγonos δράση - ογκογένεση

Δεν αναφέρεται.

Δ. Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Ο συνδυασμός παρακεταμόλης - καφεΐνης χαρακτηρίζεται από τις ίδιες τοξικές παρενέργειες στο έμβρυο όπως παρατηρούνται και κατά την χορήγηση μεμονωμένων ενός εκάστου των φαρμάκων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα:

Gelatin, Maize Starch, Lactose Monohydrate, Stearic Acid, Silica Colloidal Anhydrous, Sodium Starch Glycolate, Magnesium Stearate

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.

Διατηρείται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C, σε σκοτεινό και ξηρό χώρο, μακριά από τα παιδιά.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 12 δισκία λευκού χρώματος. Τα δισκία συσκευάζονται σε PVC/ALU foil blister (1 blister x 12 δισκία) και συνοδεύονται από οδηγία χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ-ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ

ADELCO - ΧΡΩΜΑΤΟΥΡΓΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ ΑΦΩΝ Ε. ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Α.Ε.

ΠΕΙΡΑΙΩΣ 37 - 183 46 ΜΟΣΧΑΤΟ – ΑΘΗΝΑ, ΤΗΛ. 210 4819 311-4, FAX: 210 4816 790

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

83865/9-12-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημ/νία πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 19-9-2002

Ημ/νία τελευταίας ανανέωσης άδειας κυκλοφορίας: 1-4-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2016