

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(S P C)

ΑΡΟΤΕΛ®

1000 mg Δισκία

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΡΟΤΕΛ 1000 mg Δισκία

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ (σε δραστικά συστατικά)**

Κάθε δισκίο ΑΡΟΤΕΛ περιέχει 1000 mg παρακεταμόλης

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο.

4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

4.1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

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

4.2. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

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

Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 1 g (1 δισκίο) μέχρι 4 φορές ημερησίως.

Να μην χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Το ελάχιστο χρονικό διάστημα μεταξύ δυο διαδοχικών δόσεων είναι 4 ώρες.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 g για χορήγηση βραχείας διάρκειας και τα 2,5 g για χρόνια χορήγηση.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος

4.3. **Αντενδείξεις**

▶ Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.

▶ Βαριά ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

4.4. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά απαιτείται προσοχή ώστε να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Να μην χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή:

- σε άτομα με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία,
- σε αλκοολικούς,
- σε σοβαρά υποσιτισμένα άτομα
-
- 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.

Να μην λαμβάνεται μαζί με άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη. Η ταυτόχρονη χρήση με άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία. Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια.

4.5. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

⇒ Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης ενώ η μετοκλοπραμίδα και η ντομπεριδόνη την αυξάνουν.

Με ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (όπως 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.

Γονιμότητα, κύηση και 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 τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κυήσεως, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.

- Θηλασμός:

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και έχει ανιχνευτεί σε συγκεντρώσεις με αναλογία 1:1 με αυτές του πλάσματος, αλλά δεν 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**

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένων δερματικών εξανθημάτων Μη γνωστές: Αναφυλακτικό σοκ, αγγειοοίδημα □
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος
Μη γνωστές: δυσκρασίες αίματος συμπεριλαμβανομένων θρομβοκυτοπενίας ακοκκιοκυτταραιμίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Πολύ σπάνιες: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα Σπάνιες: κνίδωση
Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων οδών
Σπάνιες: Αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών Πολύ σπάνιες: Ηπατική δυσλειτουργία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου
Πολύ σπάνιες: Βρογχόσπασμος σε ασθενείς ευαίσθητους στην ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ □
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης
Πολύ σπάνιες: υπογλυκαιμία
Γενικές διαταραχές

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

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

Συμπτώματα

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 βαρύτητάς της στις 3 με 4 ημέρες από τη λήψη. Μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, 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 κακέκτες.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της N-ακελ-ρ-βενζοκινονεϊμίνης (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 με θειοϋδρυλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται.

Αντιμετώπιση

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 τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Οι τιμές των επιπέδων της 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 εφ' άπαξ 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 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 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 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.

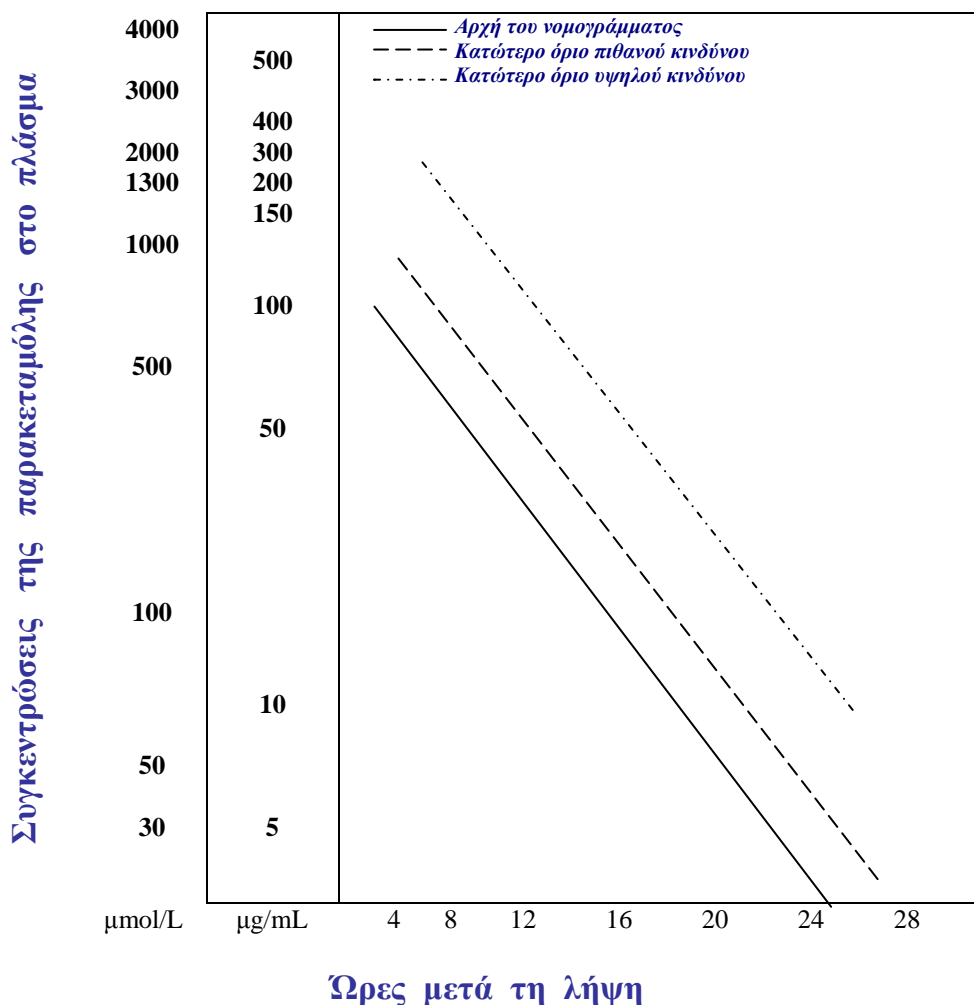
Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιϊσταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

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 2,5 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 αντιδότη.

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 εφ' άπαξ λήψη παρακεταμόλης.** Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από τη συνεχή γραμμή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο κίνδυνος σοβαρής τοξικότητας μετά από οξεία υπερδοσολογία παρακεταμόλης, φαίνεται να είναι μικρότερος στα παιδιά από ότι στους ενήλικες (συγκρίσιμες δόσεις). Ωστόσο, χρόνια χορήγηση υπερ-θεραπευτικών δόσεων στα παιδιά, έχει οδηγήσει σε ακούσια υπερδοσολογίες και σοβαρή ηπατοτοξικότητα.

Η χορήγηση του αντιδότη αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 200 mg/kg Β.Σ. και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα. Όταν χορηγείται μεθειονίνη ως αντίδοτο στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών θα πρέπει να δίνεται 1 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές. Σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, η συνήθης δόση μεθειονίνης είναι 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές. Σε περίπτωση που χορηγηθεί ενδοφλεβίως ακετυλοκυστεΐνη, θα πρέπει να υπολογιστούν οι όγκοι.

5. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

5.1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά-Αντιπυρετικά,
κωδικός ATC: N02BE01**

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 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.

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 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 30-60 λεπτά μετά την κατάποση.

↯ Κατανομή:

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς.

Οι συγκεντρώσεις είναι συγκρίσιμες στο αίμα, το πλάσμα και τη σπύλα. 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.

↯ 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 αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτοουρικό οξύ.

Οι 2 πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για το σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θεικών ενώσεων, με τη μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα.

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορένεται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.

Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω πολλαπλής-λειτουργίας οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-ρ-βενζοκινονεΐμίνη (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.

➤ **Αποβολή:**

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 όξινος θειϊκός 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 νεώτερα δεδομένα δεν 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 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 στοιχεία για την ασφάλεια**

Έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις της παρακεταμόλης στη διαίτα 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.

6. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

6.1. **Κατάλογος εκδόχων**

Άμυλο αραβοσίτου, κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, σορβικό κάλιο, στεατικό μαγνήσιο

6.2. **Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

6.3. **Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

6.4. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

1. Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 8 δισκία συσκευασμένα σε ένα blister από PVC και Aluminium foil και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

2. Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 16 δισκία συσκευασμένα ανά 8 σε 2 blisters από PVC και Aluminium foil και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

6.6. **Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Τα δισκία APOTEL® λαμβάνονται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

6.7. **Όνομασία και διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας**

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ
Α.Β.Ε.Ε.

14^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

7. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**