

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPON VIT C (330+200) mg αναβράζον δισκίο
DEPON VIT C (500+200) mg αναβράζον δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

DEPON VIT C (330+200) mg: κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 330 mg παρακεταμόλης και 200 mg ασκορβικού οξέος (βιταμίνη C).

DEPON VIT C (500+200) mg: κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 500 mg παρακεταμόλης και 200 mg ασκορβικού οξέος (βιταμίνη C).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

- Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON VIT C (330+200) mg περιέχει 300 mg σορβιτόλης (E420) και 14,34 mmol (329,82 mg) νατρίου.

- Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON VIT C (500+200) mg περιέχει 300 mg σορβιτόλης (E420) και 16,84 mmol (387,36 mg) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αναβράζον δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το DEPON VIT C ενδείκνυται για ενήλικες και παιδιά με σωματικό βάρος 15 kg ή περισσότερο (ηλικίας περίπου 4 ετών). Η συνιστώμενη δόση παρακεταμόλης είναι 10 mg/kg έως 15 mg/kg κάθε 4 έως 6 ώρες, έως μία μέγιστη συνολική δόση 75 mg/kg. Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ των δόσεων είναι 4 ώρες.

Στα παιδιά και στους ενήλικες η δόση πρέπει να καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Για να αποφεύγεται ο κίνδυνος υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα συγχορηγούμενα 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).**

Σωματικό Βάρος (kg)	Ηλικία κατά Προσέγγιση * (έτη)	Δόση Παρακεταμόλης (mg)	Δόση Βιταμίνης C (mg)	Μέγιστος Αριθμός Αναβράζοντων Δισκίων ανά Δόση	Ελάχιστο Διάστημα μεταξύ των δόσεων (ώρες)	Μέγιστη Ημερήσια Δόση (δισκία)
---------------------	--------------------------------	-------------------------	-----------------------	--	--	--------------------------------

15 έως <33	4 έως ≤8	330	200	1	4	6 (1.980 mg)
33 έως ≤50	8 έως ≤12	660	400	2	6	8 (2640 mg)
		500	200	1	6	4 (2.000 mg)
Πάνω από 50	Πάνω από 12 έως ≤14	500	200	2	6	6 (3.000 mg)
Πάνω από 50	Πάνω από 14	500	200	2	6	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 καμπυλών ανάπτυξης.

Η συνήθης δόση ενηλίκων είναι 60mg/kg βάρους σώματος, σε διηρημένες δόσεις. Συνήθως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηλικιωμένα άτομα.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 g, για δόση βραχείας διάρκειας (8 δισκία) και τα 2,5 g για χρόνια χορήγηση (5 δισκία).

Τρόπος χορήγησης

Τα αναβράζοντα δισκία πρέπει να διαλύονται εντελώς σε τουλάχιστον μισό ποτήρι νερό (150 ml) αμέσως πριν χρησιμοποιηθούν. Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να καταπίνονται.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το DEPON VIT C αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε από στόματος χορήγησης DEPON VIT C 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, 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 δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg/kg/ημέρα (να μην υπερβαίνουν τα 2 g/ημέρα) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ενηλίκων που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- χρόνιας ή αντιροπούμενης 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.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στην υδροχλωρική προπακεταμόλη (προφάρμακο της παρακεταμόλης) ή στο ασκορβικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Βαρεία ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη ενεργός ηπατοπάθεια.
- Νεφρικές λιθιάσεις σε περίπτωση που η δόση της Βιταμίνης C είναι μεγαλύτερη του 1 g.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετιζόμενες με την παρακεταμόλη

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) (μπορεί να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία)
- Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
- Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πλημμελούς θρέψης (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
- Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας
- Απαιτείται προσοχή στα παιδιά ώστε να μην υπερβαίνεται η μέγιστη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.
- Σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.
- που το φάρμακο λαμβάνεται χρόνια ή σε μεγάλες δόσεις, οπότε πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετιζόμενες με τη Βιταμίνη C

Το Depon VIT C πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε:

- ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου, προδιάθεση για ουρολιθίαση ή νεφρολιθίαση και ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD).
- γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Η βιταμίνη C μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος από τη μητέρα στο έμβryo μέσω ενός μηχανισμού ενεργού μεταφοράς και απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Λόγω των περιορισμένων δεδομένων για υψηλές δόσεις βιταμίνης C κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, η χρήση του Depon VIT C κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας δεν συνιστάται, εκτός εάν γίνεται υπό την επίβλεψη του ιατρού.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετιζόμενες με το DEPON VIT C

Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON VIT C (330+200) mg περιέχει 329,82 mg νατρίου, ισοδύναμο με 16,49% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 132% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Το αναβράζον δισκίο DEPON VIT C (330+200) mg θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από όσους ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON VIT C (330+200) 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 VIT C (500+200) mg περιέχει 387,36 mg νατρίου, ισοδύναμο με 19,36% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 155% της μέγιστης προτεινόμενης ημερήσιας δόσης από τον Π.Ο.Υ. Το αναβράζον δισκίο DEPON VIT C (500+200) mg θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από όσους ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

Κάθε αναβράζον δισκίο DEPON VIT C (500+200) 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.

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-οξοπρόληνη 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 χολεστουραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης ενώ η μετοκλοπραμίδα 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, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπίνη 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 κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοτοΐνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με

φαινοτυϊνή 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.

Ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης C με χηλικό παράγοντα δεφεροξαμίνη μπορεί να αυξήσει τον σίδηρο που εντοπίζεται στους ιστούς σε τοξικά επίπεδα και να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης C μπορεί να μειώσει την απέκκριση μέσω του ουροποιητικού των όξινων φαρμάκων και να αυξήσει την έκκριση στα ούρα των βασικών φαρμάκων.

Η βιταμίνη C προάγει την απορρόφηση του σιδήρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

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

Επιδημιολογικά δεδομένα από τη χρήση θεραπευτικών δόσεων παρακεταμόλης από το στόμα δεν υποδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε έγκυες γυναίκες ή στην υγεία του εμβρύου ή του νεογέννητου βρέφους. Μελέτες αναπαραγωγής με από του στόματος παρακεταμόλη δεν κατέδειξαν καμία δυσπλασία ή εμβρυοτοξικές δράσεις. Προοπτικά δεδομένα σε έγκυες γυναίκες που έχουν εκτεθεί σε υπερδοσολογίες παρακεταμόλης, δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου δυσπλασίας.

Παρ' όλα αυτά, το DEPON VIT C θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο έπειτα από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Σε έγκυες ασθενείς, η συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια πρέπει να επιβλέπεται αυστηρά. Η βιταμίνη C διαπερνά τον πλακούντα.

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 το θηλασμό. Εντούτοις, πρέπει να επιστάται η προσοχή κατά τη χορήγηση του DEPON VIT C σε θηλάζουσες γυναίκες.

Η βιταμίνη C μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος από τη μητέρα στο έμβρυο, μέσω ενός μηχανισμού ενεργούς μεταφοράς και απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Λόγω των περιορισμένων δεδομένων για υψηλές δόσεις βιταμίνης C κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, η χρήση του Depon VIT C κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας δεν συνιστάται, εκτός εάν γίνεται υπό την επίβλεψη του ιατρού.

4.7 Επιδράσεις 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, θρομβοκυτοπενική πορφύρα.

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

Καθώς η βιταμίνη C μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν αυτό το εύρημα σε δόσεις εντός των κατευθυντήριων γραμμών ασφάλειας για υγιή άτομα χωρίς ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Η βιταμίνη C μπορεί να αλληλεπιδράσει με τις μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα και να αποκρύψει πληροφορίες κατά την ανάλυση αίματος στα κόπρανα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με την παρακεταμόλη μόνο, με τη βιταμίνη C μόνο και με τον συνδυασμό παρακεταμόλης και βιταμίνης C, αλλά η συχνότητα εμφάνισης δεν είναι γνωστή:

Κατηγοριοποίηση Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία Ουδετεροπενία Λευκοπενία Ακοκκιοκυτταραιμία
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	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Δερματίτιδα Κνησμός
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Υπεροξαλουρία Χρωματουρία

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 του 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, έμετους, ανορεξία, ωχρότητα, αίσθημα κακουχίας και εφίδρωση. Τα κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης είναι συνήθως αρχικά εμφανή μετά από 1 έως 2 ημέρες ακολούθως της υπερδοσολογίας της παρακεταμόλης και συνήθως φθάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 3 με 4 ημέρες από τη λήψη. Μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακώς εμφανίζεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναίμια και παράταση χρόνου προθρομβίνης 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 σωληνιακή 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-ρ-βενζοκινονεϊμίνης (NABQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεξυγμένη 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.

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 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 125mg/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 νομογράμμα των επιπέδων προς τον χρόνο από της λήψεως (βλέπε 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 και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από την 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.

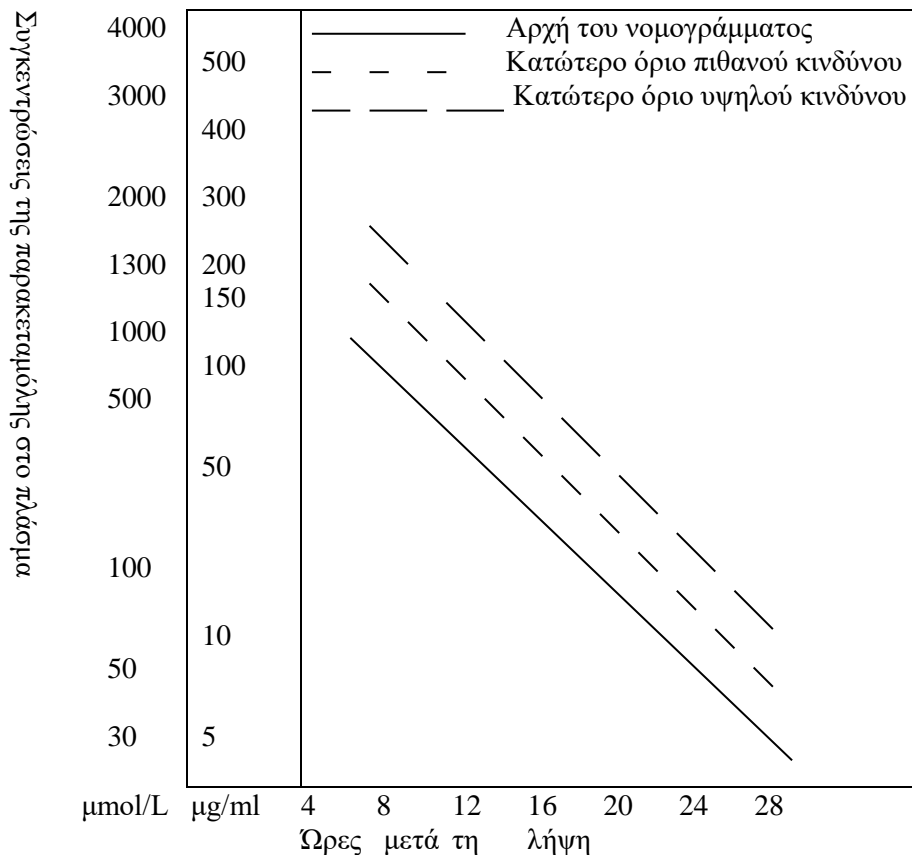
Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιϊσταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

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

Υπερδοσολογία Βιταμίνης C: Συμπτώματα υπερδοσολογίας του γαστρεντερικού συστήματος, όπως διάρροια και αίσθημα φουσκώματος παρατηρούνται γενικά σε δόσεις υψηλότερες από 1g/ημέρα και αυτοπεριορίζονται μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές από αναγνωρισμένες αρχές επιβεβαιώνουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα στα οποία να μπορεί να βασιστεί ένα οριστικό ασφαλές ανώτατο όριο ή ένα Ανώτερο Επίπεδο Ασφαλούς Πρόσληψης, το οποίο υπολογίζεται να είναι έως 2 g/ημέρα. Τα άτομα με διαταραχές μεταβολισμού του σιδήρου (π.χ. αιμοχρωμάτωση, σιδηροβλαστική αναιμία, θαλασσαιμία) ή προδιάθεση για ουρολιθίαση ή σχηματισμό νεφρόλιθων, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η υπερφόρτωση σιδήρου και η καθίζηση των ουρόλιθων ή νεφρόλιθων. Εάν υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας βιταμίνης C, συνιστάται συμπτωματική θεραπεία.

Το DEPON VIT C με τη μορφή των αναβραζόντων δισκίων προσφέρει μεγαλύτερη ασφάλεια διότι αποφεύγεται η μαζική λήψη δισκίων, και συγχρόνως η υποχρεωτική λήψη σημαντικής ποσότητας νερού ευνοεί την απέκκριση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά – Παρακεταμόλη, συνδυασμοί, εκτός από ψυχοληπτικά, κωδικός ATC: N02BE51.

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 αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

Η βιταμίνη C αποτελεί απαραίτητη υδατοδιαλυτή βιταμίνη για τον άνθρωπο, λόγω της έλλειψης του ενζύμου οξειδάση της γουλονολακτόνης που απαιτείται για τη σύνθεσή της. Δομικά, η βιταμίνη C συνδέεται με τη γλυκόζη, περιέχει 6 άτομα άνθρακα και υπάρχει σε 2 αλληλο-μετατρέψιμες μορφές: L-ασκορβικό οξύ, η ανηγμένη μορφή, και L-δεϋδροασκορβικό οξύ, το οξειδωμένο παράγωγο της.

Ασκορβικό οξύ

Αποσκοπεί στην αντιστάθμιση των αυξημένων απαιτήσεων του οργανισμού σε βιταμίνη C που είναι πιθανόν να παρατηρηθούν σε εμπύρετες καταστάσεις.

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 βιταμίνη C απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα μέσω ενός μηχανισμού ενεργού μεταφοράς στο λεπτό έντερο και ο μηχανισμός αυτός μπορεί να κορεσθεί.

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 στη σίελο είναι συγκρίσιμες. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 mcg/ml. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσης 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.

Η βιταμίνη C κατανέμεται σε όλους τους ιστούς του σώματος. Η βιταμίνη C δε συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της βιταμίνης C βρέθηκαν στα επινεφρίδια, την υπόφυση, τον αμφιβληστροειδή και τα λευκοκύτταρα. Τα επίπεδα της βιταμίνης C στο πλάσμα και τα ούρα δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες των αποθεμάτων του σώματος, καθώς αντικατοπτρίζουν την πρόσφατη διαιτητική πρόσληψη. Η συγκέντρωση λευκοκυττάρων χρησιμοποιείται για να καθορίσει τη συνιστώμενη ημερήσια δόση βιταμίνης C κατά την πρόσληψη, με την οποία επιτυγχάνεται σχεδόν μέγιστη συγκέντρωση ουδετερόφιλων με ελάχιστη απέκκριση του ασκορβικού στα ούρα.

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 συνδεδεμένος με κυστεΐνη και μερκαπτοϋρικό οξύ.

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

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορέννυται 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-βενζοκινονοεΐμίνη (NABQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεζυγμένος με μερκαπτοπυρίνη και κυστεΐνη.

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

Η βιταμίνη C μεταφέρεται κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών και ως ασκορβικό και ως δεϋδροασκορβικό οξύ, που ανάγεται σε ασκορβικό κατά την είσοδο στο κύτταρο. Οι ειδικοί μηχανισμοί μεταφοράς που συμμετέχουν δεν είναι σαφώς κατανοητοί και τα δεδομένα σχετικά με την ποσοτικοποίηση των ειδικών μεταβολιτών στα ούρα, όπως το οξαλικό, το δικετογουλονικό οξύ, το ασκορβικό-2-θεικό και το δεϋδροασκορβικό οξύ, είναι περιορισμένα και επηρεάζονται από την ευκολία στην αποδόμηση του ασκορβικού και από άλλους παράγοντες, όπως η ατομική πρόσληψη και η κατάσταση κορεσμού.

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 στο πλάσμα είναι περίπου 2 ώρες.

Η βιταμίνη C απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα, εν μέρει ως ασκορβικό και μερικώς υπό τη μορφή διαφόρων μεταβολιτών ασκορβικού, συμπεριλαμβανομένου του οξαλικού, η σχετική αναλογία του οποίου εξαρτάται από τη δοσολογία, την κατάσταση κορεσμού, τη νεφρική λειτουργία και από άλλους παράγοντες. Η απέκκριση στα ούρα αντιστοιχεί σε κορεσμό των λευκοκυττάρων.

Η βιταμίνη C διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και παράγραφο 4.6 «Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία»). Απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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 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 ημίσειας ζωής 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

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 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.

Από μία επιδημιολογική μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε συνδυασμός παρακεταμόλης και βιταμίνης C σε γυναίκες που ευρίσκοντο στο 1^ο τρίμηνο κύησης δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

DEPON VIT C (330+200) mg:

Όξινο ανθρακικό κάλιο
Όξινο ανθρακικό νάτριο
Σορβιτόλη
Κιτρικό οξύ
Βενζοϊκό νάτριο
Δοκουσικό νάτριο
Πολυβιδόνη

DEPON VIT C (500+200) mg:

Άνυδρο κιτρικό οξύ
Όξινο ανθρακικό νάτριο
Άνυδρο ανθρακικό νάτριο
Σορβιτόλη
Βενζοϊκό νάτριο
Βελτιωτικό γεύσης λεμόνι
Νατριούχος σακχαρίνη
Πολυβιδόνη
Δοκουσικό νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

DEPON VIT C (330+200) mg: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Να προστατεύεται από την υγρασία.

DEPON VIT C (500+200) mg: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

DEPON VIT C (330+200) mg:

Δύο σωληνάκια (πολυπροπυλενίου) των 10 δισκίων, κλεισμένα με πώμα (πολυαιθυλενίου) που περιέχει αφυγραντικό, σε κουτί των 20 δισκίων.

DEPON VIT C (500+200) mg:

Σωληνάριο (πολυπροπυλενίου) των 8 δισκίων, κλεισμένο με πώμα (πολυαιθυλενίου) που περιέχει αφυγραντικό, σε κουτί των 8 δισκίων.

Δύο σωληνάκια (πολυπροπυλενίου) των 8 δισκίων, κλεισμένα με πώμα (πολυαιθυλενίου) που περιέχει αφυγραντικό, σε κουτί των 16 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Αττικής 49-53 & Προποντίδος 2
152 35 Βριλήσσια, Αττική
Τηλ.: 210 6074300

Κύπρος

Ακης Παναγιώτου & Υιός ΕΠΕ
1522 Λευκωσία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

DEPON VIT C (330+200) mg:
DEPON VIT C (500+200) mg:

Κύπρος

DEPON VIT C (330+200) mg:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα

DEPON VIT C (330+200) mg: 25/2/2010
DEPON VIT C (500+200) mg: 25/2/2010

Κύπρος

DEPON VIT C (330+200) mg: 27/12/2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ