

## ALGINE

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
ALGINE

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**  
Παρακεταμόλη 500 mg  
Καφεΐνη 65 mg

**3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**  
Δισκία χρώματος λευκού

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ως αναλγητικών - αντιπυρετικών όπου ενδείκνυται ο συνδυασμός Παρακεταμόλης - Καφεΐνης. 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 την χορήγηση σαλικυλικών).

**42 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τρόπος χορήγησης : λαμβάνεται από το στόμα

Δοσολογία :

Ενήλικες: Ένα έως δύο δισκία κάθε 4 - 6 ώρες και μέχρι 8 δισκία το 24ώρο

Ηλικιωμένοι : Όπως ενήλικες

Παιδιά : Δεν συνιστάται για παιδιά νεότερα των 12 χρονών.

**43 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη. Βαρειά ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Υπερκινητικότητας, καρδιακή αρρυθμία, αϋπνία, ψυχώσεις προκαλούμενες από την καφεΐνη.

**44 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Άτομα που καταναλίσκουν οινοπνευματώδη ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ηπατικής τοξίκωσης όταν λαμβάνουν παρακεταμόλη σε μεγάλες δόσεις.

Η καφεΐνη δύναται να επιδεινώσει αγχώδεις καταστάσεις ή να προκαλέσει κρίσεις πανικού σε άτομα με αγοραφοβία. Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία σε αλκοολικούς, σε παιδιά και σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο της γαλουχίας. Όταν το φάρμακο λαμβάνεται χρόνια πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική και νεφρική λειτουργία. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

**Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα έκδοχα :**

Το ALGINE περιέχει Lactose. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσαναξίας στην γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

**45 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οινοπνευματώδη αυξάνουν τον κίνδυνο ηπατικής νέκρωσης. Η καφεΐνη προκαλεί αρρυθμίες ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε συνδυασμό με άλλα αρρυθμογενή φάρμακα όπως εφεδρίνη, φαινυλοπροπανολαμίνη, αμφεταμίνες.

Η χολεστυραμίνη 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. φαινοβαρβιτόλη) η μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες) αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να δείξουν μειωμένη δυνατότητα μεταβολισμού μεγάλων δόσεων παρακεταμόλης και να αυξήσουν τον χρόνο ημιζωής της στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη μπορεί να μειώσει την 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 την βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.

Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοξικότητα 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 αποτέλεσμα ουρικού οξέος στο αίμα με τη μέθοδο του φωσφοροβολιφαμικού οξέος και της γλυκόζης με τη μέθοδο οξειδάσης – υπεροξειδάσης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

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 κύησης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, και έχει βρεθεί σε συγκεντρώσεις με αναλογία 1:1 με αυτές του πλάσματος.

\* Χρήση κατά την κύηση : Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με παρακεταμόλη τόσο η έγκυος μητέρα αλλά και το έμβρυο ευρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ηπατικής βλάβης. Υψηλές συγκεντρώσεις παρακεταμόλης παρατηρούνται στο πλάσμα εμβρύων που εγεννήθησαν νεκρά από εγκύους μητέρες με υπερδοσολογία παρακεταμόλης. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας επί εγκύων οι κυοφορούσες μητέρες πρέπει να επιβληθούν σε θεραπεία με N - Acetylcysteine, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που συνιστάται και σε μη εγκύους. Η πρόωρος διακοπή της κύησης στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας δεν συνιστάται δεδομένου ότι είναι ευκολότερο η παρατηρούμενη υπερδοσολογία παρακεταμόλης στο έμβρυο, να αντιμετωπισθεί με N - Acetylcysteine εντός της μήτρας παρά μετά τη γέννηση του. Η θεραπεία με N - Acetylcysteine δεν προκαλεί ανατομικές ή άλλες ανωμαλίες στο έμβρυο.

\*Χρήση κατά τη γαλουχία: Η παρακεταμόλη εκρίνεται στο μητρικό γάλα και η υψηλότερη συγκέντρωση (15μg/ml γάλακτος) του φαρμάκου στο μητρικό γάλα παρατηρείται 1 - 2 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος θεραπευτικής δόσης 650mg παρακεταμόλης από τη θηλάζουσα μητέρα.

Παρακεταμόλη είναι καλώς ανεκτή από το νεογέννητο και δύναται να χορηγηθεί στη θηλάζουσα μητέρα παρά το γεγονός ότι εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρή ποσότητα.

#### **47 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν αναφέρεται

#### **48 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το ALGINE είναι καλά ανεκτό στις συνιστώμενες δόσεις και με τις ειδικές προφυλάξεις ιδιαίτερα στα άτομα που καταναλίσκουν οινοπνευματώδη, έχουν ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία ή και ευαισθησία στη κατανάλωση καφεΐνης.

Στις θεραπευτικές δόσεις στερείται σχεδόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ελαφρά γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία διέγερση του ΚΝΣ ή υπνηλία, θρομβοκυττοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις υπερευαισθησίας με

κνίδωση, δύσπνοια και υπόταση.

#### 49 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 βαρεία 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 κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια. Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχοληρυθριναιμία 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 N-ακετυλ-ρ-βενζοκινονεΐμίνης (NABO1), η οποία αδραναποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεζευγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NABQI ενώνεται μεθειουδρλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται.

Ουσίες, όπως η ακετυλκυστεΐνη 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 τον χρόνο από της λήψεως. Η χορήγηση του αντιδότη χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από την 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 25g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με την σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/κ.εκ. 4 ώρες μετά την 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 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 18 ώρες.

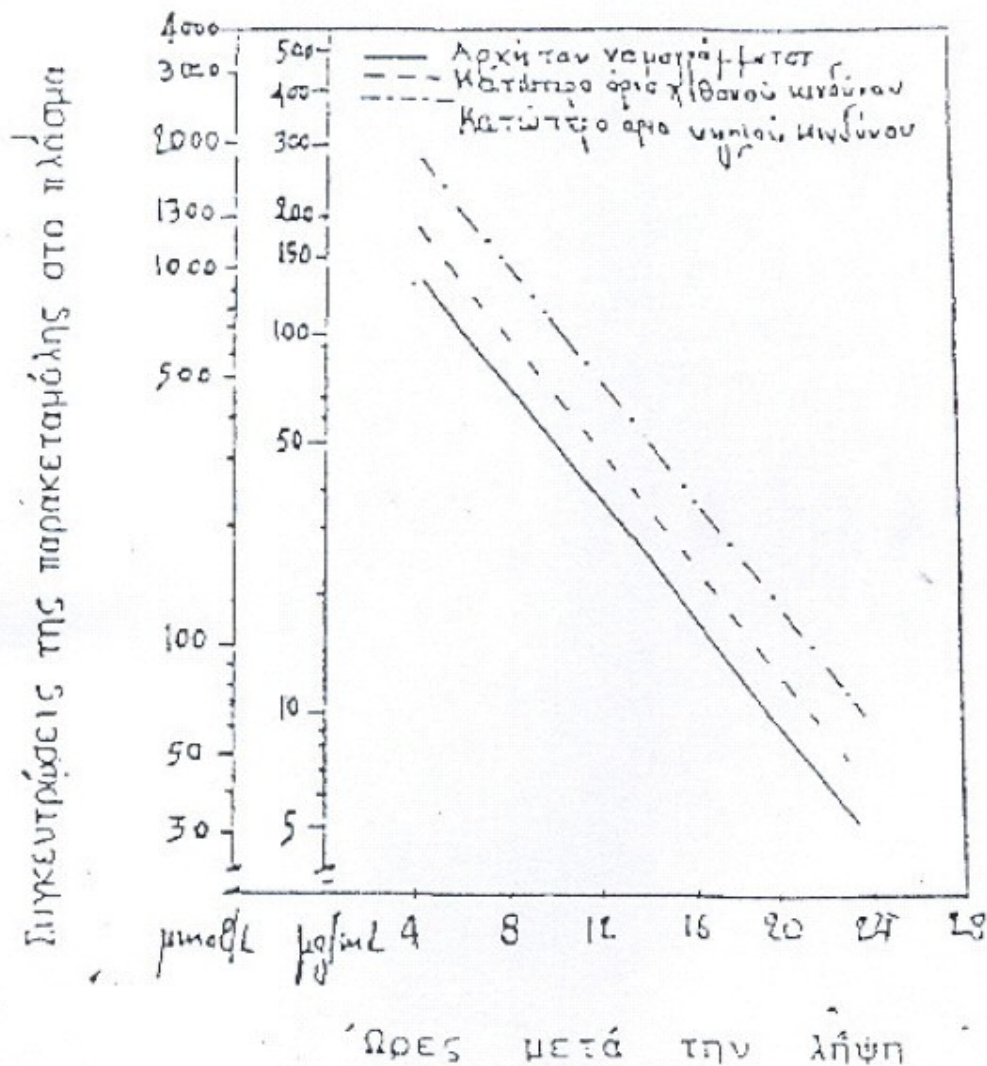
Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

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 την 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 αντιδότη.

Η αποτυχία της αγωγής με αντιδότες 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 άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από τη συνεχή γραμμή.

Η αντιμετώπιση της οξείας υπερδοσολογίας - τοξίκωσης με καφεΐνη βασίζεται κυρίως στην συμπτωματική αγωγή και την υποστήριξη των βασικών λειτουργιών του ασθενούς. Πλύση στομάχου ή πρόκληση εμέτου με σιρόπι ιπεκακουάνας, αν η

κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει και η χορήγηση ενεργού ζωϊκού άνθρακα και καθαρτικού συνίσταται για την αφαίρεση του τοξικού παράγοντα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

#### A. Γενικά χαρακτηριστικά

Παρακεταμόλη: Η παρακεταμόλη είναι αναλγητικό και αντιπυρετικό. Η παρακεταμόλη 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. Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Δεν προκαλεί γαστρικό ερεθισμό όπως τα σαλικυλικά και έχει μόνον ασθενή δράση στα αιμοπετάλια.

Καφεΐνη: Η καφεΐνη εμφανίζει ποικίλη φαρμακολογική δράση τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια. Η καφεΐνη είναι διεργετικό 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 τον νωτιαίο μυελό. Η καφεΐνη δρα σαν ανταγωνιστής της αδενοσίνης στους υποδοχείς και ο ανταγωνισμός αυτός του 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 του Diazepam στο κεντρικό νευρικό σύστημα με το να εμποδίζει την δέσμευση της βενζοδιαζεπίνης στους αντίστοιχους υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα και την παράλληλο 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 την σύνθεση των προσταγλαδινών αλλά ούτε και προάγει την αναστολή της σύνθεσης των 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.

### 52 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### A. Γενικά χαρακτηριστικά

Παρακεταμόλη : Η παρακεταμόλη απορροφάται ταχέως από τον στομάχι και την αρχή του λεπτού εντέρου. Υγρές μορφές του φαρμάκου απορροφούνται ταχύτερα. Υψηλότερες στάθμες στον ορό παρατηρούνται εντός 1 ώρας από τη λήψη. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας η απορρόφηση είναι πλήρης εντός 4 ωρών. Η απορρόφηση επιβραδύνεται αν υπάρχει τροφή στο στομάχι ή χορηγηθούν επιβραδυντικοί της γαστρικής κένωσης παράγοντες όπως (proprantherline).

Κατανομή. Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις είναι συγκρίσιμες στο αίμα, το πλάσμα και το σίελο. Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μικρή.

Μεταβολισμός Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων

και θειούχων ενώσεων με την μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα. Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορένεται 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-ακευλ-ρ-βενζοκινονειμίνη (NABQ) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά υπό τις συνιστώμενες δόσεις αδρανοποιείται από τη γλουτοθειόνη και αποβάλλεται συνεζευγμένος με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη.

Η σύνδεση της παρακεταμόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μερική και αντιπροσωπεύει μόνο το 20 - 30% του φαρμάκου. Σε θεραπευτικές δόσεις η παρακεταμόλη απεκκρίνεται κυρίως δια της συζεύξεως με θειικό ή γλουκουρονικό οξύ. Ένα ποσοστό 5 - 15% του φαρμάκου μετατρέπεται σε μερκαπτοουρικό οξύ. Το τελευταίο είναι προϊόν του μεταβολισμού της παρακεταμόλης από το σύστημα P - 450 του ηπατικού κυτοχρώματος. Πιστεύεται ότι το ενδιάμεσον αυτό, μη συνεζευγμένο, ενδιάμεσον προϊόν του κυτόχρωμα P - 450 συστήματος του μεταβολισμού της παρακεταμόλης είναι και υπεύθυνο για την παρατηρούμενη τοξικότητα της οξείας υπερδοσολογίας με παρακεταμόλη.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας η σύζευξη με τα θειικό και γλουκουρονικό οξύ, η οποία είναι και η συνήθης οδός αποτοξίνωσης της παρακεταμόλης, υφίσταται υπερκορεσμό και κατά συνέπεια ένα αυξημένο ποσοστό της παρακεταμόλης μεταβολίζεται δια μέσον του κυτοχρώματος P - 450 συστήματος. Σε άτομα που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις παρακεταμόλης, οι περιορισμένες ποσότητες του ενδιάμεσου ενεργού μεταβολισμού της παρακεταμόλης που παράγεται δια της περιορισμένης αυτής οδού, κυτόχρωμα P - 450, μεταβολισμού της παρακεταμόλης εξουδετερώνονται από την επαρκή ηπατική γλουταθιόνη. Επί υπερδοσολογίας οι εφεδρείες της ηπατικής γλουταθιόνης εξαντλούνται και δεν επαρκούν για την εξουδετέρωση του ενδιάμεσου αυτού ενεργού μεταβολίτη με αποτέλεσμα τη δέσμευση του από το ηπατικό κύτταρο και τη πρόκληση κεντρολοβικής ηπατικής νέκρωσης.

Αποβολή: Η αποβολή γίνεται κυρίως στα ούρα. Το 90% της καταποθείσης δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλουκουρονίδια (80-80%) ή όξινο θειικό εστέρας (20-30%)

Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο. Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Μικρά ποσότης παρακεταμόλης μεταβολίζεται επίσης δια των νεφρών σε ενδιάμεσους τοξικούς μεταβολίτες με αποτέλεσμα οξεία νεφρική ανεπάρκεια. 52% της παρακεταμόλης ανιχνεύεται στα ούρα συνεζευγμένη με θειικά, 42% με γλουκουρονικό οξύ, 3,8% με τη μορφή συνεζευγμένου μερκαπτοουρικού οξέως και 2% αναλλοίωτη.

Φυσιοπαθολογικές περιπτώσεις

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

Ηλικιωμένα άτομα : Η δυνατότητα σύνδεσης δεν μεταβάλλεται.

Καφεΐνη: Ο χρόνος ημισίας ζωής της καφεΐνης μειούται 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 την 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 μειούται έως και 50% του συνήθους, αποτέλεσμα της αυξημένης ενζυματικής δραστηριότητας (κυτόχρωμα P4501A<sup>2</sup>) 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 τον μεταβολισμό των φαρμάκων. Η καφεΐνη διευκολύνει την έκκριση του γαστρικού οξέος και προάγει την διάχυση - απορρόφηση της ασπιρίνης. Ταυτόχρονος χορήγηση καφεΐνης (120 mg) και ασπιρίνης (650 mg) αυξάνει την 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 (τοξικολογικά στοιχεία)**

Η χορήγηση παρακεταμόλης – καφεΐνης δεν χαρακτηρίζεται από αύξηση της τοξικότητας ενός εκάστου των φαρμάκων όταν χορηγούνται σε συνδυασμό παρακεταμόλη - καφεΐνη.

#### **Παρακεταμόλη**

**Οξεία τοξικότητα:** Η Οξεία τοξικότητα του σκευάσματος είναι συνάρτηση της επιμέρους τοξικότητας των συστατικών που περιέχονται στο σκεύασμα Α. παρακεταμόλης και Β. καφεΐνης.

**A. Οξεία τοξικότητα :** Η συχνότητα των παρενεργειών που παρατηρούνται από την λήψη θεραπευτικών δόσεων παρακεταμόλης είναι γενικώς μικρότερη εκείνων που προκαλούνται από τη θεραπευτική χορήγηση ασπιρίνης. Παρενέργειες οφειλούμενες σε θεραπευτικές δόσεις παρακεταμόλης είναι εξαιρετικά περιορισμένες, δεν έχουν σχέση και δεν είναι ανάλογες της δόσης. Οι παρενέργειες αυτές περιλαμβάνουν λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αγγειονευρωτικό οίδημα, δερματικά εξανθήματα, πυρετό, υπογλυκαιμία).

Ανάλογη υπερδοσολογία και λήψη παρακεταμόλης συνοδεύεται από οξεία ηπατική βλάβη και ανεπάρκεια της οποίας η σοβαρότητα είναι αναλόγως της δόσης του φαρμάκου που ελήφθη. Οξεία τοξίκωση με παρακεταμόλη προκαλεί επίσης νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια η οποία μερικές φορές παρατηρείται χωρίς παράλληλο ηπατική βλάβη. Αναφέρονται επίσης περιπτώσεις παγκρεατίτιδος, μυοκαρδιοπάθειας, μεταβολικής οξέωσης και κώμα όχι ηπατικής αιτιολογίας.

Η θεραπευτική δόση της παρακεταμόλης είναι 10 - 20 mg / kg βάρους σώματος κάθε 4 ώρες. Τοξίκωση ακολουθεί δόση μεγαλύτερη των 140 - 150 mg/kg βάρους σώματος ή 10 grams στους εφήβους και στους ενήλικες. Η τοξική δόση δύναται να διαφέρει ανάλογα με την διακύμανση της συγκέντρωσης της γλουταθιόνης στο ηπατικό κύτταρο.

#### **B. Χρόνια τοξικότητα**

Η συχνότης των παρενεργειών και τοξικότητας που παρατηρείται σε επανειλημμένη χορήγηση παρακεταμόλης είναι μικρότερη εκείνης που συνοδεύει τη χορήγηση

ασπιρίνης.

Παρενέργειες που οφείλονται σε επανειλημμένη χορήγηση δεν εξαρτώνται άμεσα από τη δόση του φαρμάκου και περιλαμβάνουν λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία. Έχουν επίσης αναφερθεί φαινόμενα υπερευαισθησίας, δερματικά εξανθήματα, κνίδωσις, αγγειοοιδηματικές αναφυλακτικές αντιδράσεις και υπογλυκαιμία.

Χρόνιοι χρήστες οιοπνευματωδών που λαμβάνουν επανειλημμένες δόσεις παρακεταμόλης έχουν υψηλότερο κίνδυνο ηπατικής βλάβης που οφείλεται, πιθανώς στη μειωμένη ηπατική γλυταθειόνης στους χρόνιους χρήστες οιοπνευματωδών θεραπευτική χρήση παρακεταμόλης έχει σπάνια προκαλέσει νεφρική βλάβη. Σε αντίθεση με την ασπιρίνη θεραπευτική δόση παρακεταμόλης δεν προκαλεί γαστρικό ερεθισμό, γαστρικό έλκος ή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα. Υψηλή δόση παρακεταμόλης αυξάνει τη δράση των αντιπηκτικών θεραπευτικές δόσεις δεν επηρεάζουν το χρόνο προθρομβίνης. Χρόνια αθροιστική τοξικότητα, όμοια εκείνης που παρατηρείται με τη χρήση σαλικυλικών, δεν αναφέρεται με τη χρήση παρακεταμόλης. Χρόνια υπερδοσολογία υψηλότερη των 3 - 4 gr/24ώρο είναι δυνατόν να προκαλέσει παροδική ηπατική τοξίκωση, που οφείλεται στη μείωση της ηπατικής γλυταθειόνης. Επειδή η παραγωγή της ηπατικής γλυταθειόνης είναι συνεχής, πρέπει η χορηγούμενη θεραπευτική δόση παρακεταμόλης να είναι αρκετά υψηλή για την ηπατική νέκρωση να συμβεί. Σπάνια παρενέργεια της παρακεταμόλης είναι η μυοκαρδιοπάθεια και μυοκαρδιακή νέκρωση.

#### **Γ. Μεταλλαξιόγonos δράση - ογκογένεση**

Δεν αναφέρεται

#### **Δ. Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή**

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με παρακεταμόλη τόσο η κυοφορούσα μητέρα αλλά και το έμβρυο ευρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ηπατικής τοξικής νέκρωσης. Υψηλές συγκεντρώσεις παρακεταμόλης παρατηρούνται στο πλάσμα εμβρύων που εγεννήθησαν νεκρά από εγκύους μητέρες με υπερδοσολογία παρακεταμόλης. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας επί εγκύων οι κυοφορούσες μητέρες πρέπει να επιβληθούν σε θεραπεία με N - Acetylcysteine, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που συνιστάται και σε μη εγκύους. Η πρόωρος διακοπή της κυήσεως στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας δεν συνιστάται δεδομένου ότι είναι ευκολότερο η παρατηρούμενη υπερδοσολογία παρακεταμόλης στο έμβρυο, να αντιμετωπισθεί με N - Acetylcysteine εντός της μήτρας παρά μετά τη γέννηση του. Η θεραπεία με N - Acetylcysteine δεν προκαλεί ανατομικές ή άλλες ανωμαλίες στο έμβρυο.

#### **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 διεργετικά φαρμακευτικά σκευάσματα.

Ενώ σοβαρή καρδιακή τοξικότης 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 10gr. ή περισσότερο των 1750 mg ανά kg βάρους σώματος. Τοξικά συμπτώματα εμφανίζονται στους ενήλικες με 1 gr. ή μεγαλύτερη λαμβανομένης από του στόματος δόση καφεΐνης. Η τοξική δόση για τα παιδιά είναι σημαντικώς 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 ποσότης 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 διεργετικά δισκία περιέχουν 100 - 200 mg έκαστον καφεΐνης

#### **Β. Χρόνια τοξικότητα**

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

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

#### **Γ. Μεταλλαξιγόνο 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 ένα έκαστο των συστατικών του σκευάσματος παρακεταμόλης ή καφεΐνης.

##### **Β. Χρόνια τοξικότητα**

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

##### **Γ. Μεταλλαξιγόνο 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 εκδόχων :**

Gelatine

Amidon

Lactose

Stearic acid

Aerosil 200

Primogel

Mangesium Stearate

### **6.2 Ασυμβατότης : ουδεμία γνωστή**

### **6.3 Διάρκεια ζωής : 24 μήνες**

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.**

Φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου.

### **6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη**

Blister από PVC και αλουμινόφυλλο.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Δεν είναι απαραίτητες

**6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

ADELCO-ΧΡΩΜΑΤΟΥΡΓΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ ΑΦΩΝ Ε. ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Α.Ε.  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ 37, ΜΟΣΧΑΤΟ 183 46 ΤΗΛ. 210 4819 311-4

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

20739/1-4-2008

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

19-9-2002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ  
4/2008**

Εγκύκλιος ΕΟΦ : 12230/25-2-2008