

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Path – Muscle, (4 + 1000) mg/δισκίο διαλυτά δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διαλυτό δισκίο περιέχει 4 mg θειοκολχικοσίδης και 1000 mg παρακεταμόλης

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαλυτά δισκία

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Επικουρική θεραπεία για την αντιμετώπιση των επώδυνων μυϊκών συσπάσεων σε οξεία σπονδυλική παθολογία σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 16 ετών.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

*Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας άνω των 16 ετών:*

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 διαλυτό δισκίο εφάπαξ και μπορεί να επαλαναμβάνεται 2 έως 4 φορές την ημέρα. Η μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 1 διαλυτό δισκίο, χορηγούμενη σε διαστήματα όχι μικρότερα των 6 ωρών. Η συνιστώμενη και μέγιστη δόση θειοκολχικοσίδης είναι 4 mg κάθε 6 ώρες (δηλ. 16 mg ημερησίως).

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιορίζεται σε 7 συνεχόμενες ημέρες.

Πρέπει να αποφεύγονται οι δόσεις που υπερβαίνουν τις συνιστώμενες δόσεις ή η παρατεταμένη χρήση. (βλ. Παράγραφο 4.4).

##### *Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια*

Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 10 ml/min), συνίσταται μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης κατά 50%. Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 2mg θειοκολχικοσίδης και 500mg παρακεταμόλης και το διάστημα μεταξύ των δόσεων συνίσταται να είναι τουλάχιστον 8 ώρες.

Τα διαλυτά δισκία Path – Muscle, (4 + 1000) mg/δισκίο δεν πρέπει να χορηγούνται σε αυτή την ομάδα ασθενών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια μπορούν να χορηγηθούν δισκία θειοκολχικοσίδης και παρακεταμόλης (2+500) mg/δισκίο.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2 διαλυτά δισκία (2 g παρακεταμόλης). Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ των δόσεων συνιστάται να είναι 8 ώρες (βλ. Παράγραφο 4.4).

#### *Ηλικιωμένοι*

Σε ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της παρακεταμόλης, οπότε συνιστάται η μείωση της δόσης των ενηλίκων κατά 25%.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Path - Muscle δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών για λόγους ασφάλειας (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Path - Muscle δεν πρέπει να χρησιμοποιείται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη ή στη θειοκολχικοσίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης,
- κατά τη γαλουχία,
- σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης,
- σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια,
- σε περιπτώσεις χαλαρής παράλυσης ή μυϊκής υποτονίας,
- σε ασθενείς με σοβαρή αιμολυτική αναιμία.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η θειοκολχικοσίδη μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με επιληψία ή σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων.

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι ένας από τους μεταβολίτες της θειοκολχικοσίδης (SL59.0955) προκάλεσε ανευπλοειδία (δηλ. άνισο αριθμό χρωμοσωμάτων σε διαιρούμενα κύτταρα) σε συγκεντρώσεις κοντά στην ανθρώπινη έκθεση, που παρατηρήθηκαν σε από του στόματος δόσεις των 8 mg δις ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανευπλοειδία θεωρείται παράγοντας κινδύνου για τερατογένεση, τοξικότητα στο έμβryo/κύημα, αυτόματη αποβολή, μείωση της γονιμότητας του άρρενος και δυνητικό παράγοντα κινδύνου για καρκίνο. Ως προληπτικό μέτρο, η χρήση θειοκολχικοσίδης σε δόσεις που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση ή η μακροχρόνια θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται προσεκτικά σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο μίας πιθανής κύησης και για τα αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης που θα πρέπει να ακολουθούνται.

Η παρακεταμόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, αποφεύγοντας τη μακροχρόνια θεραπεία σε ασθενείς με αναιμία, ανεπάρκεια της 6-φωσφορικής αφυδρογονάση γλυκόζης, καρδιακές ή πνευμονικές παθήσεις ή με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert) και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  ml/min (βλέπε παράγραφο 4.2) (η περιστασιακή χρήση είναι αποδεκτή στην τελευταία περίπτωση, αλλά η μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων νεφρικών επιδράσεων).

Η παρακεταμόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περίπτωση: χρόνιου υποσιτισμού (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης) και αφυδάτωσης.

Η χρήση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ συστηματικά.

Σε χρόνιους αλκοολικούς, δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από 2 g παρακεταμόλης ημερησίως.

Συνιστάται προσοχή σε ασθματικούς ασθενείς με υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διότι σε αυτούς του ασθενείς έχουν περιγραφεί αντιδράσεις βρογχόσπασμου, με την χρήση παρακεταμόλης (διασταυρούμενη αντίδραση). Παρά το γεγονός ότι οι αντιδράσεις αυτές έχουν εκδηλωθεί μόνο σε μία μειοψηφία των προαναφερθέντων ασθενών, μπορεί να προκληθούν σοβαρές αντιδράσεις σε κάποιες περιπτώσεις, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις.

Μην υπερβαίνετε την ημερήσια συνιστώμενη δόση. Οι δόσεις μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες συνεπάγονται σοβαρό κίνδυνο για τον ήπαρ. Πρέπει να χορηγείται αντίδοτο το συντομότερο δυνατόν (βλέπε παράγραφο 4.9). Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας, ελέγξτε την απουσία παρακεταμόλης στη σύνθεση άλλων φαρμάκων που λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Εάν ο πόνος επιμένει για περισσότερο από 3 ημέρες ή επιδεινώνεται ή παρουσιάζονται άλλα συμπτώματα, θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία και να συμβουλευτείτε τον ιατρό σας.

#### Αλληλεπιδράσεις με εργαστηριακές εξετάσεις:

Η παρακεταμόλη μπορεί να δώσει ψευδή αποτελέσματα στις τιμές των ακόλουθων αναλυτικών προσδιορισμών:

- Αίμα: αύξηση τρανσαμινασών (ALT και AST), αλκαλικής φωσφατάσης, αμμωνίας, χολερυθρίνης, κρεατινίνης, γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και ουρίας, αύξηση γλυκόζης (παρεμβολή στην ανάλυση), θεοφυλλίνης και ουρικού οξέος. Αυξημένος χρόνος προθρομβίνης (σε ασθενείς με δόσεις συντήρησης βαρφαρίνης, αλλά χωρίς κλινική σημασία). Μείωση (παρεμβολή στην ανάλυση) γλυκόζης όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος οξειδάσης-υπεροξειδάσης.
- Ουρία: μπορεί να εμφανιστούν ψευδώς αυξημένες τιμές μεταδρεναλίνης και ουρικού οξέος
- Δοκιμές παγκρεατικής λειτουργίας με χρήση βεντιρομίδης: η παρακεταμόλη, όπως η βεντιρομίδα, μεταβολίζεται προς αρυλαμίνη, αυξάνοντας έτσι την φαινομενική ποσότητα ανακτημένου παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA). Συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με παρακεταμόλη τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν από τη χορήγηση της βεντιρομίδης.
- Προσδιορισμός του 5-υδροξυινδολοξικού οξέος (5-HIAA) στα ούρα: Σε ποιοτικές διαγνωστικές δοκιμές που χρησιμοποιείται νιτροζο-ναφθόλη ως αντιδραστήριο, η παρακεταμόλη μπορεί να παράγει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι ποσοτικές δοκιμές δεν επηρεάζονται.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ και ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούν τις ίδιες μεταβολικές οδούς ή δρουν επάγοντας ή αναστέλλοντας αυτές τις οδούς. Μερικοί από τους μεταβολίτες της είναι ηπατοτοξικοί, συνεπώς η συγχρόνησή της παρακεταμόλης με ισχυρούς επαγωγείς ενζύμων (ριφαμπικίνη, ορισμένα αντιεπιληπτικά, κλπ.) ενδέχεται να οδηγήσει σε αντιδράσεις ηπατοτοξικότητας, ειδικά όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις παρακεταμόλης.

Ανάμεσα στις πιθανές πιο σχετικές αλληλεπιδράσεις, μπορούν να αναφερθούν οι ακόλουθες :

- Από του στόματος αντιπηκτικά (ακενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη): πιθανή ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης, μέσω αναστολής της ηπατικής σύνθεσης των παραγόντων πήξης. Ωστόσο, με δεδομένη τη φαινομενικά περιορισμένη κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης στους περισσότερους ασθενείς, όταν χορηγείται ταυτόχρονα αντιπηκτική θεραπεία, λαμβάνεται υπόψιν εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση με σαλικυλικά. Ωστόσο, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερες, με περιοδική παρακολούθηση του INR.
- Αιθυλική αλκοόλη: ενίσχυση της τοξικότητας της παρακεταμόλης, μέσω πιθανής επαγωγής ηπατικής παραγωγής ηπατοτοξικών μεταβολιτών της παρακεταμόλης.

- Αντιχολινεργικά (γλυκοπυρρόνιο, προπανθελίνη): μείωση της απορρόφησης της παρακεταμόλης, με πιθανή αναστολή της δράσης της, λόγω της ελάττωσης της ταχύτητας της γαστρικής εκκένωσης.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά / Οιστρογόνα: μείωση των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα, με πιθανή αναστολή της δράσης της, λόγω πιθανής επαγωγής του μεταβολισμού της.
- Αντιεπιληπτικά (φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, μεθυλοφαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη): μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της παρακεταμόλης καθώς και ενίσχυση της ηπατοτοξικότητας σε υπερδοσολογία, λόγω επαγωγής του ηπατικού μεταβολισμού.
- Ενεργός άνθρακας: μειώνει την απορρόφηση παρακεταμόλης όταν χορηγείται άμεσα μετά από υπερδοσολογία
- Χλωραμφενικόλη: Ενίσχυση της τοξικότητας της χλωραμφενικόλης, λόγω πιθανής αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού.
- Διουρητικά της αγκύλης: παρόλο που η παρακεταμόλη μπορεί να μειώσει την ουρική απέκκριση των προσταγλανδινών, τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν επηρεάζει τη διούρηση ή τη νατριουρία που προκαλείται από τη φουροσεμίδη.
- Ισονιαζίδη: μείωση της απομάκρυνσης της παρακεταμόλης, με πιθανή ενίσχυση της δράσης και / ή της τοξικότητάς της, λόγω αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού της.
- Λαμοτριγίνη: μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της λαμοτριγίνης, με πιθανή μείωση της δράσης της, λόγω πιθανής επαγωγής ηπατικού μεταβολισμού της.
- Μετοκλοπραμίδη και δομπεριδόνη: αύξηση της απορρόφησης της παρακεταμόλης στο λεπτό έντερο, λόγω της επίδρασης αυτών των φαρμάκων στη γαστρική κένωση.
- Προβενεσίδη: αυξάνει τον χρόνο ημιζωής της παρακεταμόλης στο πλάσμα μειώνοντας την αποικοδόμηση και την ουρική απέκκριση των μεταβολιτών της.
- Προπρανολόλη: αύξηση των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα, λόγω πιθανής αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού.
- Ρητίνες ιοντικής ανταλλαγής (χολεστουραμίνη): μείωση της απορρόφησης της παρακεταμόλης, με πιθανή αναστολή της δράσης της, λόγω σταθεροποίησης της παρακεταμόλης στο έντερο.
- Ριφαμπικίνη: αύξηση της απομάκρυνσης της παρακεταμόλης και σχηματισμός ηπατοτοξικών μεταβολιτών της, λόγω πιθανής επαγωγής του ηπατικού μεταβολισμού της.
- Ζιδοβουδίνη: Παρόλο που έχει περιγραφεί πιθανή ενίσχυση της τοξικότητας της ζιδοβουδίνης (ουδετεροπενία, ηπατοτοξικότητα) σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών, δεν φαίνεται να υπάρχει αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικού χαρακτήρα μεταξύ των δύο φαρμάκων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της θειοκολχικοσίδης σε έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, οι δυνητικοί κίνδυνοι για το έμβρυο και το κύημα είναι άγνωστοι.

Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση του Path - Muscle αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Θηλασμός

Δεδομένου ότι η θειοκολχικοσίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, η χρήση Path - Muscle αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Σε μία μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας, σε δόσεις θειοκολχικοσίδης έως και 12 mg/kg, δηλ. δόσεις που δεν έχουν καμία κλινική δράση. Η θειοκολχικοσίδη και οι μεταβολίτες της ασκούν ανευπλοειδογόνο δράση σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μείωση της γονιμότητας στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επιδράση του Path - Muscle στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Παρ' όλο που η εμφάνιση υπνηλίας θεωρείται σπάνιο γεγονός, αυτή η πιθανότητα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση οχημάτων και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατηγοριοποιημένες ανάλογα με την κατηγορία οργάνου συστήματος (System Organ Class, SOC), με την ακόλουθη ταξινόμηση (κλίμακα συχνότητας):

*Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )*

*Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ),*

*Όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $<1/100$ ),*

*Σπάνιες ( $\geq 1/10,000$  έως  $<1/1000$ ),*

*Πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).*

#### **Θειοκολχικοσίδη**

##### ***Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:***

Σπάνιες: αγγειοοίδημα.

Πολύ σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως κνίδωση, οίδημα του Quincke και σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αναφυλακτικό σοκ.

##### ***Διαταραχές του νευρικού συστήματος:***

Σπάνιες: ανησυχία και προσωρινή αιμωδία, δυσφορία

Πολύ σπάνιες: υπνηλία (βλέπε παράγραφο 4.7).

##### ***Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:***

Σπάνιες: διάρροια, γαστραλγία, ναυτία, έμετος και αίσθημα καύσου μετά τη χορήγηση.

##### ***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:***

Σπάνιες: αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις όπως κνησμός, ερύθημα, κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα και σε εξαιρετικές περιπτώσεις, φυσαλιδοφυλκταινώδη εξανθήματα

#### **Παρακεταμόλη**

##### ***Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:***

Πολύ σπάνιες: Θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία

##### ***Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης :***

Πολύ σπάνιες: Υπογλυκαιμία.

##### ***Καρδιαγγειακές διαταραχές:***

Σπάνιες: Υπόταση

##### ***Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:***

Σπάνιες: Αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών.

Πολύ σπάνιες: Ηπατοτοξικότητα (ίκτερος).

##### ***Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:***

Πολύ σπάνιες: Άσηπτη πυουρία (θολά ούρα), αρνητικές νεφρικές επιδράσεις (βλ. Παράγραφο 4.4).

##### ***Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της θέσης χορήγησης:***

Σπάνιες: Δυσφορία

Πολύ σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που κυμαίνονται από απλό δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση, έως αναφυλακτικό σοκ. Η εμφάνισή τους απαιτεί τη διακοπή του φαρμάκου.

#### ***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού***

Πολύ σπάνιες: Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

#### ***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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν παρατηρηθεί ή περιγραφεί στη βιβλιογραφία, περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Path - Muscle.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας παρακεταμόλης δυνητικά μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη, έμετος, απώλεια όρεξης, ίκτερος, κοιλιακό άλγος και νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να μεταφερθεί άμεσα στο νοσοκομείο, ακόμη και αν δεν παρουσιάζει συμπτώματα υπερδοσολογίας, καθώς τα συμπτώματα εκδηλώνονται μετά την τρίτη μέρα και όχι αμέσως μετά τη λήψη. Υπερβολική δόση παρακεταμόλης μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Ενδέχεται να προκληθεί θάνατος από ηπατική νέκρωση. Επιπλέον ενδέχεται να παρουσιαστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Η υπερδοσολογία της παρακεταμόλης αξιολογείται σε τέσσερις φάσεις, οι οποίες αρχίζουν μετά τη την κατάποση :

ΦΑΣΗ I (12-24 ώρες): ναυτία, έμετος, δυσφορία και ανορεξία.

ΦΑΣΗ II (24-48 ώρες): κλινική βελτίωση. Τα επίπεδα AST, ALT, χολερυθρίνης και προθρομβίνης αρχίζουν να αυξάνονται.

ΦΑΣΗ III (72-96 ώρες): μέγιστη ηπατοτοξικότητα. Για την AST μπορεί να εμφανιστούν τιμές των 20.000

ΦΑΣΗ IV (7-8 ημέρες): ανάρρωση

Μπορεί να εμφανιστεί ηπατοτοξικότητα. Η χαμηλότερη τοξική δόση είναι 6 g στους ενήλικες και πάνω από 100 mg / kg στα παιδιά. Δόσεις μεγαλύτερες από 20-25 g είναι δυνητικά θανατηφόρες. Τα συμπτώματα της ηπατοτοξικότητας περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ανορεξία, αίσθημα κακουχίας, εφίδρωση, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Η ηπατοτοξικότητα δεν εκδηλώνεται παρά μετά από 48-72 ώρες μετά την κατάποση.

Εάν η δόση που λήφθηκε ήταν μεγαλύτερη από 150 mg/kg ή η ποσότητα που καταπόθηκε δεν μπορεί να προσδιοριστεί, πρέπει να ληφθεί δείγμα παρακεταμόλης από τον ορό εντός 4 ωρών από την κατάποση. Σε περίπτωση ηπατοτοξικότητας, πραγματοποιήστε μια εξέταση ηπατικής λειτουργίας και επαναλάβετε την κάθε 24 ώρες.

Η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο.

Επίπεδα παρακεταμόλης πλάσματος μεγαλύτερα από 300 μικρογραμμάρια/mL, τα οποία βρέθηκαν εντός 4 ωρών από την κατάποση, έχουν συσχετιστεί με ηπατική βλάβη στο 90% των ασθενών. Αρχίζει να εμφανίζεται όταν η συγκέντρωση της παρακεταμόλης στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη από 120 μικρογραμμάρια/ml στις 4 ώρες ή μεγαλύτερα από 30 μικρογραμμάρια/ml στις 12 ώρες μετά την κατάποση.

Η χρόνια λήψη δόσεων μεγαλύτερων από 4 g/ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε παροδική ηπατοτοξικότητα. Επιπλέον μπορεί να προκληθεί νεφρική σωληναριακή νέκρωση και βλάβη του μυοκαρδίου.

Θεραπεία: Σε όλες τις περιπτώσεις θα γίνει γαστρική κένωση και πλύση, κατά προτίμηση εντός 4 ωρών μετά την κατάποση.

Υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την τοξικότητα από παρακεταμόλη: η N-ακετυλοκυστεΐνη. Συνίσταται 300 mg / kg N-ακετυλοκυστεΐνης (ισοδύναμη με 1,5 ml/kg υδατικού διαλύματος 20%, pH: 6,5), χορηγούμενα ενδοφλέβια για περίοδο 20 ωρών και 15 λεπτών, σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα.

## ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Δόση εφόδου: 150 mg/kg (ισοδύναμο με 0,75 ml/kg 20% υδατικού διαλύματος N-ακετυλοκυστεΐνης, pH: 6,5), βραδέως χορηγούμενο ενδοφλεβίως ή διαλυμένο σε 200 ml 5% δεξτρόζης, για 15 λεπτά.

### Δόση συντήρησης:

A) Αρχικά, 50 mg/kg (ισοδύναμο με 0.25 ml / kg 20% υδατικού διαλύματος N-ακετυλοκυστεΐνης, H: 6.5) διαλυμένα σε 500 ml δεξτρόζη 5%, θα χορηγηθούν με βραδεία έγχυση για 4 ώρες.

B) Στη συνέχεια θα χορηγηθούν 100 mg/kg (ισοδύναμο με 0,50 ml/kg 20% υδατικού διαλύματος N-ακετυλοκυστεΐνης, pH: 6,5) σε 1000 ml δεξτρόζη 5%, με βραδεία έγχυση για 16 ώρες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Για να αποφευχθεί η πνευμονική αγγειακή συμφόρηση πρέπει ο όγκος του διαλύματος δεξτρόζης 5% που προορίζεται για έγχυση, να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία και το βάρος του παιδιού.

Η αποτελεσματικότητα του αντιδότη είναι μέγιστη εάν χορηγείται εντός 8 ωρών από τη δηλητηρίαση.

Η αποτελεσματικότητα μειώνεται προοδευτικά από την όγδοη ώρα και είναι αναποτελεσματική μετά από 15 ώρες δηλητηρίασης.

Η χορήγηση του υδατικού διαλύματος N-ακετυλοκυστεΐνης 20% μπορεί να διακοπεί όταν τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος δείχνουν επίπεδα παρακεταμόλης στο αίμα κάτω από 200 μg / ml.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ενδοφλέβιας N-ακετυλοκυστεΐνης: Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν δερματικά εξανθήματα και αναφυλαξία, συνήθως στο διάστημα μεταξύ 15 λεπτών και 1 ώρας από την έναρξη της έγχυσης.

Το αντίδοτο της N-ακετυλοκυστεΐνης πρέπει να χορηγείται από το στόμα εντός 10 ωρών από την υπερδοσολογία. Η συνιστώμενη δόση αντιδότη για τους ενήλικες είναι:

- μια αρχική δόση των 140 mg / kg σωματικού βάρους
- 17 δόσεις, των 70 mg / kg σωματικού βάρους, μία κάθε 4 ώρες.

Κάθε δόση θα πρέπει να αραιώνεται στο 5% με ένα ποτό κολα, χυμό σταφυλιών, χυμό πορτοκαλιού ή νερό, πριν χορηγηθεί λόγω της δυσάρεστης οσμής και των ερεθιστικών ή σκληρυντικών ιδιοτήτων του. Εάν προκληθεί έμετος εντός μίας ώρας μετά τη χορήγηση, η δόση θα πρέπει να επαναληφθεί. Εάν κριθεί απαραίτητο, το αντίδοτο (αραιωμένο με νερό) μπορεί να χορηγηθεί με δωδεκαδακτυλική διασωλήνωση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικά, άλλοι κεντρικώς δρώντες παράγοντες, συνδυασμοί θειοκολχικισίδης και άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά:

Κωδικός ATC:M03BX55

#### Θειοκολχικισίδη:

Η θειοκολχικισίδη είναι ένα μυοχαλαρωτικό, που αναστέλλει τις συσπάσεις και χρησιμοποιείται σε ρευματικές και τραυματικές καταστάσεις και για την ανακούφιση της υπερτονίας της μήτρας.

Τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η θειοκολχικοσίδη δρα στο ΚΝΣ ως αγωνιστής του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA, αλληλεπιδρώντας, με υψηλή εκλεκτικότητα, με τους γκαμπαμινεργικούς υποδοχείς. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μεγάλη συγγένεια με τους γλυκινεργικούς υποδοχείς, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στη στρυχνίνη. Η υψηλή δραστηριότητα των γκαμπαμινεργικών και γλυκινεργικών υποδοχέων και η δράση της ως αγωνιστής σε αυτούς, εξηγεί την ανασταλτική δράση της στο ΚΝΣ που εκδηλώνεται με μείωση του μυϊκού τόνου, δηλαδή, δρα σαν μυοχαλαρωτικό. Αυτός ο μηχανισμός δράσης είναι συγκρίσιμος με αυτόν της βακλοφαίνης, ενός λιπόφιλου παραγώγου του GABA, ο οποίος δρα ως εκλεκτικός αγωνιστής στους προσυναπτικούς υποδοχείς GABA (B) και μειώνει τους επώδυνους σπασμούς των καμπτήρων ή των εκτεινόντων μυών.

### **Παρακεταμόλη:**

Η παρακεταμόλη έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παρακεταμόλης είναι άγνωστος, αν και είναι γνωστό ότι δρα σε επίπεδο Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και σε μικρότερο βαθμό εμποδίζει την παραγωγή επώδυνων ώσεων στο περιφερειακό νευρικό σύστημα. Πιστεύεται ότι η Παρακεταμόλη αυξάνει την ουδό του πόνου αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μέσω ταναστολής των κυκλοοξυγενασών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (συγκεκριμένα της COX-3). Ωστόσο, η παρακεταμόλη δεν αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό τις κυκλοοξυγενάσες σε περιφερικούς ιστούς.

Η παρακεταμόλη διεγείρει τη δραστηριότητα των καταρροϊκών σεροτονινεργικών σηματοδοτικών μονοπατιών που εμποδίζουν τη μετάδοση σημάτων άλγους από τους περιφερειακούς ιστούς προς το νωτιαίο μυελό. Στο πλαίσιο αυτό, πειραματικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ενδορραχιαία χορήγηση ανταγωνιστών διαφόρων υποτύπων των σεροτονινεργικών υποδοχέων μπορεί να υπερिσχύει έναντι της αναλγητικής δράσης της παρακεταμόλης.

Η αντιπυρετική δράση σχετίζεται με την αναστολή της σύνθεσης της PGE1 στον υποθάλαμο, που είναι το όργανο που συντονίζει την διαδικασία της θερμορρύθμισης.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Θειοκολχικοσίδη**

#### **Απορρόφηση**

- Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της θειοκολχικοσίδης εμφανίζονται σε 30 λεπτά και φθάνουν τις τιμές των 113 ng/mL έπειτα από δόση των 4 mg και των 175 ng/mL έπειτα από δόση των 8 mg. Οι ανάλογες τιμές της AUC είναι 283 και 417 ng.h/mL, αντίστοιχα.

Ο φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης SL18.0740 παρατηρείται, επίσης, σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις με C<sub>max</sub> της τάξεως των 11,7 ng/mL 5 ώρες μετά τη δόση και AUC 83 ng.h/mL. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον ανενεργό μεταβολίτη SL59.0955.

- Μετά την από του στόματος χορήγηση η θειοκολχικοσίδη δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα. Μόνο δύο μεταβολίτες παρατηρούνται: Ο φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης SL18.0740 και ένας ανενεργός μεταβολίτης, ο SL59.0955. Και για τους δύο μεταβολίτες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται 1 ώρα μετά τη χορήγηση της θειοκολχικοσίδης. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση θειοκολχικοσίδης 8 mg, οι C<sub>max</sub> και AUC του SL18.0740 είναι περίπου 60 ng/mL και 130 ng.h/mL αντίστοιχα. Για τον SL59.0955 οι τιμές αυτές είναι πολύ χαμηλότερες: Η C<sub>max</sub> είναι περίπου 13 ng/mL και η AUC κυμαίνεται από 15,5 ng.h/mL (έως τις 3 ώρες) έως 39,7 ng.h/mL (έως τις 24 ώρες).

#### **Κατανομή**

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της θειοκολχικοσίδης υπολογίζεται σε περίπου 42,7 L μετά από ενδομυϊκή χορήγηση των 8 mg. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους δύο μεταβολίτες.

#### **Βιομετασχηματισμός**

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η θειοκολχικοσίδη μεταβολίζεται αρχικά στην αγλυκόνη 3-demethyltiocolchicine ή SL59.0955. Το στάδιο αυτό λαμβάνει χώρα κυρίως λόγω μεταβολισμού στο

έντερο, γεγονός που εξηγεί την απουσία αμετάβλητης θειοκολχικοσίδης στη συστηματική κυκλοφορία μέσω αυτής της οδού χορήγησης.

Εν συνεχεία πραγματοποιείται γλυκουρονική σύζευξη του SL59.0955 σε SL18.0740 που έχει ισοδύναμη φαρμακολογική δράση με τη θειοκολχικοσίδα και, ως εκ τούτου, υποστηρίζει τη φαρμακολογική δράση μετά την από του στόματος χορήγηση της θειοκολχικοσίδης. Ο SL59.0955 επίσης απομεθυλιώνεται σε didemethyl-thiocolchicine.

#### Αποβολή

- Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) της θειοκολχικοσίδης είναι 1,5 ώρες και η κάθαρση στο πλάσμα 19,2 L/h.

- Μετά από χορήγηση από του στόματος, η συνολική ραδιενέργεια αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα (79%) ενώ η απέκκριση στα ούρα αντιπροσωπεύει μόνο το 20%. Δεν απεκκρίνεται αμετάβλητη θειοκολχικοσίδα στα ούρα ή στα κόπρανα. Ο SL18.0740 και ο SL59.0955 εμφανίζονται στα ούρα και στα κόπρανα ενώ η didemethyl-thiocolchicine ανακτάται μόνο στα κόπρανα.

Μετά από την από του στόματος χορήγηση θειοκολχικοσίδης, ο μεταβολίτης SL18.0740 αποβάλλεται με φαινομενικό  $t_{1/2}$  που κυμαίνεται από 3,2 έως 7 ώρες ενώ ο μεταβολίτης SL59.0955 έχει μέση τιμή  $t_{1/2}$  της τάξεως των 0,8 ωρών.

#### Παρακεταμόλη

##### Απορρόφηση:

Η παρακεταμόλη όταν χορηγείται από το στόμα έχει βιοδιαθεσιμότητα 75 – 85%. Η απορρόφησή της είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ως συνάρτηση της φαρμακοτεχνικής μορφής με τον χρόνο, επιτυγχάνονται 0,5 – 2 ώρες μετά τη κατάποση. Τα φάρμακα που καθυστερούν τη γαστρική κένωση καθυστερούν επίσης την απορρόφηση της παρακεταμόλης.

##### Κατανομή:

Η παρακεταμόλη που απορροφάται, κατανέμεται ταχέως και ομοιόμορφα σε όλα τα σωματικά διαμερίσματα, με τα χαμηλότερα επίπεδα της να ανιχνεύονται στο λιπώδη ιστό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το ποσοστό της πρωτεϊνικής σύνδεσης της παρακεταμόλης είναι 10%. Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται 1 – 3 ώρες μετά από την κατάποση και η διάρκεια δράσης της είναι 3 – 4 ώρες.

##### Μεταβολισμός:

Η παρακεταμόλη υφίσταται μεταβολισμό πρώτης δόσου και ακολουθεί γραμμική κινητική. Παρόλαυτα, η γραμμικότητα αυτή δεν ακολουθείται σε δόσεις μεγαλύτερες των 2 g. Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ (90-95%). Μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές μπορεί να οδηγήσουν σε κορεσμό των συνήθων μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού και λόγω της εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης ενεργοποιούνται μεταβολικά μονοπάτια που αυξάνουν ηπατοτοξικούς και πιθανόν νεφροτοξικούς μεταβολίτες.

##### Αποβολή:

Η αποβολή γίνεται κυρίως με τα ούρα ύστερα από γλυκουρονίδωση και σε μικρότερο βαθμό σύζευξη με θειικό οξύ και κυστεΐνη. Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο. Ο χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) είναι 1,5 – 3 ώρες (αυξάνεται σε περίπτωση υπερδοσολογίας και σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε παιδιά).

#### Φυσιοπαθολογικές αλλαγές

##### Νεφρική ανεπάρκεια:

Σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 10ml/min), η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.

##### Ηλικιωμένα άτομα:

Η ικανότητα σύζευξης παραμένει αναλλοίωτη. Έχει παρατηρηθεί αύξηση του χρόνου ημιζωής της παρακεταμόλης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Θειοκολχικოსίδη

Το προφίλ της θειοκολχικოსίδης έχει αξιολογηθεί *in vitro*, και *in vivo* μετά από παρεντερική και από του στόματος χορήγηση.

Η θειοκολχικოსίδη ήταν καλά ανεκτή μετά από χορήγηση από το στόμα για περιόδους έως και 6 μηνών τόσο σε αρουραίους όσο και σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων μικρότερων ή ίσων των 2 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και μικρότερων ή ίσων των 2,5 mg/kg/ημέρα σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα, καθώς και μέσω της ενδομυϊκής οδού σε πρωτεύοντα σε επαναλαμβανόμενες δόσεις έως και 0,5 mg/kg/ημέρα για διάστημα 4 εβδομάδων.

Σε υψηλές δόσεις, η θειοκολχικοςίδη προκάλεσε έμεση σε σκύλους, διάρροια σε αρουραίους και σπασμούς σε τρωκτικά και μη τρωκτικά μετά από οξεία χορήγηση μέσω της στοματικής οδού.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θειοκολχικοςίδη προκάλεσε γαστρεντερικές διαταραχές (εντερίτιδα, έμεση) μέσω της στοματικής οδού και έμεση μέσω της ενδομυϊκής οδού.

Η θειοκολχικοςίδη καθαυτή δεν επήγαγε γονιδιακή μετάλλαξη σε βακτήρια (δοκιμασία Ames), χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (ενδοπεριτοναϊκώς χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς).

Ο κύριος, συζευγμένος με γλυκουρονικό οξύ μεταβολίτης SL18.0740 δεν επήγαγε γονιδιακή μετάλλαξη σε βακτήρια (δοκιμασία Ames) αλλά επήγαγε χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (μικροπυρηνική δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (από του στόματος χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς). Οι μικροπυρήνες προέκυψαν κυρίως από χρωμοσωμική απώλεια (μικροπυρήνες θετικοί για κεντρομερίδιο μετά από χρώση κεντρομεριδίου FISH), γεγονός που υποδηλώνει ανευπλοειδογόνες ιδιότητες. Η ανευπλοειδογόνος δράση του SL18.0740 παρατηρήθηκε σε συγκεντρώσεις στη δοκιμασία *in vitro* και σε εκθέσεις AUC στο πλάσμα στη δοκιμασία *in vivo* μεγαλύτερες (πάνω από 10 φορές με βάση την AUC) από εκείνες που έχουν παρατηρηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις.

Ο άγλυκος μεταβολίτης (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) που σχηματίζεται κυρίως μετά από χορήγηση από το στόμα, επήγαγε χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (μικροπυρηνική δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (από του στόματος χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε αρουραίους). Οι μικροπυρήνες προέκυψαν κυρίως από χρωμοσωμική απώλεια (μικροπυρήνες θετικοί για κεντρομερίδιο μετά από χρώση κεντρομεριδίου FISH ή CREST), γεγονός που υποδηλώνει ανευπλοειδογόνες ιδιότητες. Η ανευπλοειδογόνος δράση του SL59.0955 παρατηρήθηκε σε συγκεντρώσεις στη δοκιμασία *in vitro* και σε εκθέσεις στη δοκιμασία *in vivo* κοντά σε εκείνες που έχουν παρατηρηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα στις θεραπευτικές δόσεις των από του στόματος χορηγούμενων 8 mg δις ημερησίως. Η ανευπλοειδογόνος επίδραση στα διαιρούμενα κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε ανευπλοειδή κύτταρα. Η ανευπλοειδία είναι μία μεταβολή στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και απώλεια της ετεροζυγωτίας, η οποία αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για τερατογένεση, εμβρυοτοξικότητα/αυτόματη αποβολή, διαταραχή της γονιμότητας του άρρενος όταν επιδρά στα γεννητικά κύτταρα και δυνητικός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο όταν επιδρά στα σωματικά κύτταρα. Η παρουσία του άγλυκου μεταβολίτη (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δεν έχει αξιολογηθεί ποτέ, επομένως ο σχηματισμός του, όταν χρησιμοποιείται αυτή η οδός χορήγησης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στους αρουραίους, μία από του στόματος δόση θειοκολχικοσίδης των 12 mg/kg/ημέρα προκάλεσε μείζονες δυσπλασίες μαζί με εμβρυοτοξικότητα (καθυστερήση της ανάπτυξης, θάνατο του εμβρύου, διαταραχή του ποσοστού κατανομής του φύλου). Η δόση που δεν προκάλεσε τοξική επίδραση ήταν 3 mg/kg/ημέρα.

Σε κουνέλια, η θειοκολχικοσίδη επέδειξε μητρική τοξικότητα ξεκινώντας από τα 24 mg/kg/ημέρα. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί ήσσονος σημασίας ανωμαλίες (υπεράριθμα πλευρά, καθυστερημένη οστεοποίηση).

Σε μία μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας σε δόσεις έως και 12 mg/kg/ημέρα, δηλ. σε δόσεις που δεν προκαλούν κλινική επίδραση. Η θειοκολχικοσίδη και οι μεταβολίτες της ασκούν ανευπλοειδογόνο δράση σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για διαταραχή της γονιμότητας στον άνθρωπο. Η καρκινογόνος δυνατότητα δεν έχει αξιολογηθεί.

### **Παρακεταμόλη:**

Η παρακεταμόλη, σε θεραπευτικές δόσεις, δεν παρουσιάζει τοξικές επιδράσεις και μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις προκαλεί ηπατική κεντρολοβιώδη νέκρωση στα ζώα και στον άνθρωπο. Επίσης, σε πολύ υψηλά επίπεδα δόσεων, η παρακεταμόλη προκαλεί μεθαιμοσφαιριναιμία και οξειδωτική αιμόλυση σε σκύλους και γάτες και πολύ σπάνια σε ανθρώπους. Σε μελέτες χρόνιας, υπο-χρόνιας και οξείας τοξικότητας σε αρουραίους και ποντικούς, έχουν παρατηρηθεί γαστρεντερικές αλλοιώσεις, μεταβολές στον αριθμό των αιμοπεταλίων, εκφυλισμό του ήπατος και του νεφρικού παρεγχύματος, συμπεριλαμβανομένου και νέκρωσης. Τα αίτια αυτών των μεταβολών αποδίδονται τόσο στο μηχανισμό δράσης, όσο και στο μεταβολισμό της παρακεταμόλης. Έχει επίσης παρατηρηθεί στους ανθρώπους, ότι οι μεταβολίτες φαίνεται ότι προκαλούν τις τοξικές επιδράσεις και τις αντίστοιχες μεταβολές στα όργανα. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μακροχρόνια χρήση παρακεταμόλης (π.χ. 1 έτος) έχει προκληθεί αναστρέψιμη, χρόνια, επιθετική ηπατίτιδα. Στην περίπτωση υποτοξικών δόσεων, ενδέχεται να εμφανιστούν συμπτώματα δηλητηρίασης μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας. Επομένως, η παρακεταμόλη δεν πρέπει να λαμβάνεται μακροχρόνια και σε υψηλές δόσεις.

Πρόσθετες έρευνες δεν υπέδειξαν γονοτοξικό κίνδυνο σε θεραπευτικές, δηλαδή σε μη τοξικές δόσεις.

Μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και ποντίκια δεν υπέδειξαν κίνδυνο καρκινογένεσης σε μη-ηπατοτοξικές δόσεις παρακεταμόλης.

Γονιμότητα: μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε ζώα δείχνουν ότι υψηλές δόσεις παρακεταμόλης προκαλούν ατροφία των όρχεων και αναστολή της σπερματογένεσης. Η σημασία αυτού του γεγονότος είναι άγνωστη για χρήση στον άνθρωπο.

### **Συνδυασμός παρακεταμόλης - θειοκολχικοσίδης:**

Σε μελέτη οξείας τοξικότητας που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, η από του στόματος χορήγηση συνδυασμού παρακεταμόλης-θειοκολχικοσίδης προκάλεσε συμπτώματα τοξικότητας σε δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 500 mg / kg. Δεν είναι γνωστές άλλες προκλινικές μελέτες ασφάλειας με αυτόν τον συνδυασμό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sucralose  
Saccharin sodium  
Croscarmellose sodium  
Orange flavour

Povidone  
Magnesium stearate

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

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

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία των 20 διαλυτών δισκίων

Συσκευασία των 30 διαλυτών δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Nassington LTD

Ιπποκράτους 3Α Ακρόπολη, 2006, Λευκωσία, Κύπρος

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**