**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Panadol 120 mg/5 mL πόσιμο εναιώρημα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε 5 mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 120 mg παρακεταμόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε 5 mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 2777,5 mg υγρής μαλτιτόλης (E965).

Κάθε 5 mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 750 mg υγρής σορβιτόλης 70% (E420).

Κάθε 5 mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 10 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα (Ε218).

Κάθε 5 mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 2,25 mg παραϋδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα (Ε216).

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πόσιμο εναιώρημα

Αδιαφανές έως ημιδιαφανές, λευκό έως ελαφρώς καφέ εναιώρημα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

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

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, η μέγιστη ημερήσια δόση παρακεταμόλης είναι 60 mg/kg/ημέρα σε 3 έως 4 διαστήματα, περίπου 10-15 mg/kg κάθε 6 ώρες.

**Πίνακας 5: Παιδιατρική δοσολογία για το Panadol 120 mg/5 mL πόσιμο εναιώρημα σύμφωνα με το σωματικό βάρος**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Σωματικό βάρος****(kg)** | **Ηλικία κατά προσέγγιση (έτη)\*** | **Δόση παρακεταμόλης (mg)** | **Αριθμός mL ανά δόση** | **Ελάχιστο διάστημα μεταξύ των δόσεων****(ώρες)** | **Μέγιστη ημερήσια δόση****(mL)** |
| < 8 | < 1 | Απευθυνθείτε σε γιατρό |
| 8 έως < 12 | 1 έως < 2 | 120 | 5 | 6 | 20(480 mg) |
| 12 έως < 16 | 2 έως < 3 | 180 | 7,5 | 6 | 30(720 mg) |
| 16 έως < 20 | 3 έως < 5 | 240 | 10 | 6 | 40(960 mg) |
| 20 έως < 24 | 5 έως < 6 | 300 | 12,5 | 6 | 50(1200 mg) |
| 24 έως ≤ 28 | 6 έως ≤ 8 | 360 | 15 | 6 | 60(1440 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.

Παιδιά 8-12 ετών: 250-500 mg ή 10-15 mg/kg ΒΣ (βάρους σώματος), 3-4 φορές ημερησίως.

Για τους εφήβους ηλικίας 12-18 ετών και τους ενήλικες διατίθενται εναλλακτικές φαρμακοτεχνικές μορφές και δοσολογίες.

**Νεφρική δυσλειτουργία**

Το Panadol αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, το ελάχιστο διάστημα μεταξύ κάθε από στόματος χορήγησης Panadol πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

|  |  |
| --- | --- |
| **Κάθαρση Κρεατινίνης** | **Διάστημα μεταξύ των δόσεων** |
| CL ≥ 50 mL/minCL 10‑50 mL/minCL < 10 mL/min | 4 ώρες6 ώρες8 ώρες |
|  |  |

Bλ. 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 δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg/kg/ημέρα (να μην υπερβαίνονται τα 2 g/ημέρα) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

* ενηλίκων που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
* χρόνιας ή αντιρροπούμενης 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.

Bλ. επίσης παράγραφο 5.2 (Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ειδικοί πληθυσμοί, Ηπατική δυσλειτουργία).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση μόνο.

Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Μεταξύ των δόσεων να μεσολαβεί διάστημα 6 ωρών τουλάχιστον.

Να μη λαμβάνονται περισσότερες από τέσσερις δόσεις σε διάστημα 24 ωρών.

Μέγιστη διάρκεια συνεχούς χρήσης χωρίς τη συμβουλή γιατρού: 3 ημέρες.

**Οδηγίες χρήσης**

Ανακινήστε το μπουκάλι πριν τη χρήση.

**Χρησιμοποιώντας τη δοσομετρική συσκευή ακριβείας**

****

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. **Τοποθέτηση**

Σπρώξτε το έμβολο πλήρως, ώστε να κλείσει η δοσομετρική συσκευή. Στη συνέχεια, τοποθετήστε το σταθερά στον λαιμό της φιάλης. | 1. **Σύρετε μέχρι τη σωστή δόση**

Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα και σύρετε το έμβολο της δοσομετρικής συσκευής απαλά, ώστε να τραβήξετε τη σωστή δόση για το παιδί σας. Η δόση ορίζεται από το σημείο όπου οι φαρδύτερες πλευρές του εμβόλου συναντούν το αντίστοιχο σημάδι mL στον κύλινδρο της δοσομετρικής συσκευής. | 1. **Αφαίρεση**

Γυρίστε ξανά τη φιάλη σε όρθια θέση και απομακρύνετε τη συσκευή από τον λαιμό της φιάλης στρίβοντάς την ελαφρώς. |

**Μετά τη χρήση του φαρμάκου**

Σπρώξτε το καπάκι προς τα κάτω και γυρίστε το για να κλείσει καλά και, στη συνέχεια, γυρίστε το προς την αντίθετη φορά μέχρι να ακούσετε τον χαρακτηριστικό ήχο.

Μετά τη χρήση θα πρέπει να καθαρίσετε τη συσκευή με ζεστό νερό και να την στεγνώσετε. Δεν χρειάζεται να την αποστειρώσετε.

* 1. **Αντενδείξεις**
* Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
* Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη ενεργός ηπατοπάθεια
* Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια

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

Για την αποφυγή του κινδύνου υπερδοσολογίας, ελέγξτε ότι τα άλλα χορηγούμενα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και των μη συνταγογραφούμενων) δεν περιέχουν παρακεταμόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στον θάνατο.

Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις:

* Ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert (οικογενής υπερχολερυθριναιμία) (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2)
* Σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2)
* Ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία).
* Χρόνιου αλκοολισμού, υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά κάθε ημέρα)
* Ανορεξίας, βουλιμίας ή καχεξίας, χρόνιας πλημμελούς θρέψης, σηψαιμίας (χαμηλά αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης)
* Αφυδάτωσης, υποογκαιμίας
* Γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6)

Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης ή σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε παιδιά απαιτείται προσοχή, ώστε να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης, η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης.

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-οξοπρολίνη στα ούρα.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, θα πρέπει να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή.

Το προϊόν αυτό περιέχει υγρή σορβιτόλη (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.

Το προϊόν αυτό περιέχει υγρή μαλτιτόλη (E965). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το προϊόν αυτό περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (Ε218) και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (Ε216) που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς με καθυστέρηση).

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 5 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

Η σαλικυλαμίδη ενδέχεται να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής (t½) της αποβολής της παρακεταμόλης.

Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης, ενώ η μετοκλοπραμίδη 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, ριφαμπικίνη κλπ) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΣΑΦ, ιντερφερόνες), καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Σε ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή μεταβολισμού της παρακεταμόλης μετά τη λήψη μεγάλων δόσεων 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, χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινυτοΐνης μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας της παρακεταμόλης και σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινυτοΐνη πρέπει να αποφεύγουν υψηλές και/ή χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ηπατοτοξικότητας.

Η χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών ή στεροειδών αντισυλληπτικών από το στόμα επηρεάζει τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσει την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας τον μεταβολισμό πρώτης διόδου ή την αποβολή.

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

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**

Κύηση

Οι έγκυες γυναίκες, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να συμβουλεύονται τον γιατρό τους προτού λάβουν παρακεταμόλη, όπως απαιτείται με τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Θηλασμός

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, αλλά όχι σε κλινικά σημαντικές ποσότητες στις συνιστώμενες δόσεις. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί, η παρακεταμόλη δεν αντενδείκνυται κατά τον θηλασμό.

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

Το Panadol δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από ιστορικά δεδομένα κλινικών μελετών, με μικρό αριθμό ασθενών, είναι σπάνιες. Αντίστοιχα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εκτενή εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στις θεραπευτικές δόσεις – όπως αναφέρονται στην επισήμανση – και θεωρούνται ότι σχετίζονται με αυτό παρατίθενται σε μορφή πίνακα παρακάτω, ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εκτιμηθεί βάσει των αυθόρμητων αναφορών που ελήφθησαν από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Οργανικό σύστημα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** | **Συχνότητα** |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | ΘρομβοπενίαΑκοκκιοκυτταραιμία Ουδετεροπενία  Λευκοπενία  |  Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια Μη γνωστής Μη γνωστής |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | ΑναφυλαξίαYπερευαισθησία | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Mεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φλουκλοξακιλλίνης και παρακεταμόλης, όταν συνυπάρχουν γενικά παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4.) | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Βρογχόσπασμος πιθανώς να εμφανιστεί σε ασθματικούς ασθενείς ευαίσθητους στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλα ΜΣΑΦ | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Ηπατική δυσλειτουργία Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατική νέκρωση Ηπατίτιδα | Πολύ σπάνιαΜη γνωστήςΜη γνωστήςΜη γνωστής |
| Αγγειακές διαταραχές | Υπόταση (ως σύμπτωμα αναφυλαξίας) | Μη γνωστής |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος  | Διάρροια Κοιλιακό άλγος  | Μη γνωστήςΜη γνωστής |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  | Κνίδωση Ερύθημα Εξάνθημα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα Κνησμός  | Μη γνωστήςΜη γνωστήςΠολύ σπάνια Μη γνωστής Πολύ σπάνιαΠολύ σπάνιαΠολύ σπάνιαΜη γνωστής |
| Παρακλινικές εξετάσεις  | Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση μειωμένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη  | Μη γνωστήςΜη γνωστήςΜη γνωστής |

Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ήπια γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή υπνηλία και θρομβοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ναυτία, ξαφνική απώλεια βάρους, απώλεια όρεξης και ίκτερος.

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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία με παρακεταμόλη είναι πιθανό να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια, κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ήπατος ή να οδηγήσει στον θάνατο. Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα, συνήθως με ηπατική δυσλειτουργία και ηπατοτοξικότητα.

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα 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 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, εμέτους, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος. Από την εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία με παρακεταμόλη, τα κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης μπορεί να εμφανισθούν συνήθως 24 έως 48 ώρες μετά τη λήψη, ενώ φθάνουν στο μέγιστο της βαρύτητάς τους στις 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη. Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, γαλακτική αφυδρογονάση και παράταση του χρόνου προθρομβίνης με μειωμένα επίπεδα που μπορεί να εμφανισθούν 12 έως 48 ώρες ακολούθως της πρόσληψης, 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 σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτιδα.

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 Ν-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνης (NAPQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NAPQI 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 Ν-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, ακόμα και αν απουσιάζουν τα συμπτώματα, διότι υπάρχει ο κίνδυνος καθυστερημένης ηπατικής βλάβης.

Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από τη λήψη απομακρύνει από τον στόμαχο 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 αντιδότου αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg ΒΣ για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg ΒΣ για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με 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 τη λήψη και μέχρι 16 ώρες απ’ αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς τον χρόνο από τη λήψη (βλ. Σχήμα 1). 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 τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/mL 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/mL σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

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

Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg ΒΣ διαλυμένα σε 200 mL γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg ΒΣ σε 500 mL γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg ΒΣ σε 1000 mL 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 ΒΣ και εν συνεχεία 70 mg/kg ΒΣ κάθε 4 ώρες για 17 φορές (συνολική διάρκεια θεραπείας 72 ώρες).

Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά τη λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από του στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές.

Εάν τα εντωμεταξύ μετρηθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου, διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότου.

Η αποτυχία της αγωγής με αντίδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Σχήμα 1. 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.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά, Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, Ανιλίδες, κωδικός ATC: N02BE01

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 κεντρικού νευρικού συστήματος 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 τον χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η απουσία αναστολής της περιφερικής προσταγλανδίνης προσδίδει σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως η διατήρηση των προσταγλανδινών που προστατεύουν το εσωτερικό του γαστρεντερικού σωλήνα. Επομένως, η παρακεταμόλη είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για ασθενείς με ιστορικό νόσου ή για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή στην οποία η αναστολή της περιφερικής προσταγλανδίνης δεν θα ήταν επιθυμητή (όπως, για παράδειγμα, ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας στο γαστρεντερικό ή ηλικιωμένοι).

Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 10-60 λεπτά μετά την από του στόματος πρόσληψη.

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 στον σίελο είναι συγκρίσιμες. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 μg/mL. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμά της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις.

Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μικρή.

Βιομετασχηματισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος Ρ450 και οξειδώνεται σε έναν τοξικό μεταβολίτη, ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένος με κυστεΐνη και μερκαπτουρικό οξύ.

Οι δύο πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θειικών ενώσεων, με τη 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 Ν-ακετυλ-p-βενζοκινονιμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συζευγμένος με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη.

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

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 ημιζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

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 ανεπάρκεια

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τον μεταβολισμό της παρακεταμόλης. Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για τη χρήση της παρακεταμόλης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή ηπατική νόσο.

Ορισμένες κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει έναν μετρίως επηρεασμένο μεταβολισμό της παρακεταμόλης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης 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 ημιζωής 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 2Ε1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό του ηπατοτοξικού μεταβολίτη της παρακεταμόλης.

Ηλικιωμένα άτομα

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

Νεογνά, βρέφη και παιδιά

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

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

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη περιελάμβανε 555 εμπύρετα παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 6 ετών στα οποία χορηγήθηκε σιρόπι παρακεταμόλης, ιβουπροφαίνης ή διπυρόνης. Η θερμοκρασία κάθε παιδιού μετρήθηκε αρχικά, οπότε η τιμή αυτή θεωρήθηκε ως η «αρχική τιμή», και στη συνέχεια μετά τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου στα 15 λεπτά, 30 λεπτά, 45 λεπτά, 1 ώρα, 1,5 ώρα και ανά μία ώρα έως και 6 ώρες. Η ομάδα των ασθενών που έλαβαν παρακεταμόλη αποτελούνταν από 210 παιδιά, στα οποία χορηγήθηκε παρακεταμόλη μέσης δόσης 12 mg/kg. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν στα 15 λεπτά στον πληθυσμό που παρακολουθήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο (πληθυσμός per-protocol, n=191) έδειξαν μέση μείωση της θερμοκρασίας του σώματος κατά 0,2 °C από την αρχική τιμή. Μία άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη περιελάμβανε συνολικά 316 εμπύρετα παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών στα οποία χορηγήθηκε πόσιμο εναιώρημα παρακεταμόλης ή κετοπροφαίνης. Η τυμπανική θερμοκρασία κάθε παιδιού μετρήθηκε στην αρχή και στη συνέχεια ξανά στα 15, 30, 60, 120, 180 και 240 λεπτά μετά από μία μόνο δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Η ομάδα των ασθενών που έλαβαν παρακεταμόλη αποτελούνταν από 158 παιδιά (μέση αρχική θερμοκρασία 39,07 ± 0,50 °C), στα οποία χορηγήθηκαν 15 mg/kg παρακεταμόλης. Τα δεδομένα δείχνουν μείωση στη θερμοκρασία του σώματος κατά 0,33 °C από την αρχική τιμή στο χρονικό σημείο των 15 λεπτών μετά τη χορήγηση παρακεταμόλης.

Οι μελέτες που συζητήθηκαν υποδεικνύουν κλινικά σημαντική μείωση στον πυρετό (>1 °C) μετά από περίπου 30-90 λεπτά και ο μέγιστος ρυθμός μείωσης της θερμοκρασίας του σώματος παρατηρήθηκε στα 180 λεπτά.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις της παρακεταμόλης στη δίαιτα αρουραίων και ποντικών σε 0, 600, 3000 και 6000 ppm επί 2 έτη. Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσης της παρακεταμόλης σε αρσενικούς αρουραίους καθώς και σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς. Διφορούμενες ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σημειώθηκαν σε θηλυκούς αρουραίους λόγω αυξημένης επίπτωσης μονοπύρηνης κυτταρικής λευχαιμίας.

Η συγκριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη γονοτοξική και καρκινογόνο δράση της παρακεταμόλης έδειξε ότι οι γονοτοξικές επιδράσεις της παρακεταμόλης εμφανίζονται μόνο σε δοσολογίες άνω του συνιστώμενου εύρους, με αποτέλεσμα σοβαρές τοξικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της έντονης τοξικότητας στο ήπαρ και τον 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.

Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυόντων αποδεκτών προτύπων.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υγρή σορβιτόλη (70%, non-crystallising)(E420)

Κόμμι ξανθάνης

Παραϋδοξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (Ε218)

Παραϋδοξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (Ε216)

Άνυδρο κιτρικό οξύ

Διυδρικό κιτρικό νάτριο

Γλυκερίνη

Άρωμα φράουλας

Δινάτριο EDTA

Σουκραλόζη

Υγρή μαλτιτόλη (E965)

Κεκαθαρμένο ύδωρ

**6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα το προϊόν διατηρείται για 6 μήνες.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινη φιάλη των 60 mL, 100 mL ή των 200 mL με πώμα ασφαλείας. Η φιάλη συσκευάζεται μαζί με πλαστική δοσoμετρική σύριγγα των 10 ml που αποτελείται από τον κύλινδρο (σώμα) και το έμβολο (ολισθητήρας) κατασκευασμένα από πολυαιθυλένιο και πολυπροπυλένιο.

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**

Haleon Ελλάς Mονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρεία, με διακριτικό τίτλο Haleon Ελλάς,

Λεωφ. Κηφισίας 274,

15232, Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 210 2217200

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

39353/08/16-1-2009

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Μαΐου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιανουαρίου 2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

12/2023