



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Δ/νση : Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων

Πληροφορίες: Μ. ΣΑΚΚΟΥΛΑΣ

Τηλέφωνο: 6545525-7

Αθήνα, 21-1-1999

Αριθμός Πρωτ.: 2168

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν τον συνδυασμό δραστικών συστατικών **ACETYLSALICYLIC ACID + PARACETAMOL + CAFFEINE**

Έχοντας υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91/92 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ 441/2-11-1998

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν τον συνδυασμό των δραστικών συστατικών **ACETYLSALICYLIC ACID + PARACETAMOL + CAFFEINE** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

Acetylsalicylic acid + Paracetamol + Caffeine

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ (σε δραστικά συστατικά)

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, παρακεταμόλη και καφεΐνη.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το φάρμακο συνιστάται κυρίως για την αντιμετώπιση:

-Πόνων μικρής ή μέτριας έντασης (κεφαλαλγίες, νευραλγίες, μυαλγίες, αρθραλγίες, οδονταλγίες, δυσμηνόρροια)

Λιγότερο αποτελεσματικό είναι σε:

-Τραυματικούς πόνους ή πόνους μετά τον τοκετό

Ως αντιπυρετικό σε:

-Εμπύρετες γενικά καταστάσεις

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Στη δοσολογία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και τα δύο κύρια δραστικά συστατικά :

Δοσολογία ακετυλοσαλικυλικού οξέος:

Ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα από 12 ετών : 650mg/24ωρο, ανάλογα με τις ανάγκες ή αρχικά 500mg-1g και στη συνέχεια 500mg/3ωρο (ή 1g/6ωρο). Μέγιστη δόση 4g/24ωρο

Παιδιά : για παιδιά μικρότερα από 12 ετών συνιστάται 1,5g/m² επιφανείας σώματος σε διαιρεμένες δόσεις.

Η συνήθης δοσολογία είναι :

<i>Παιδιά ηλικίας 2-3 ετών:</i>	160mg κάθε 4ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και την κρίση του θεράποντα ιατρού
<i>Παιδιά ηλικίας 4-5 ετών:</i>	240mg κάθε 4ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και την κρίση του θεράποντα ιατρού
<i>Παιδιά ηλικίας 6-8 ετών:</i>	320mg κάθε 4ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και την κρίση του θεράποντα ιατρού
<i>Παιδιά ηλικίας 9-10 ετών:</i>	400mg κάθε 4ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και την κρίση του θεράποντα ιατρού
<i>Παιδιά ηλικίας 11-12 ετών:</i>	480mg κάθε 4ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και την κρίση του θεράποντα ιατρού

Δοσολογία παρακεταμόλης :

Ενήλικες : 500mg-1g την ημέρα. Η δόση να μην υπερβαίνει τα 4g/24ωρο για χορήγηση βραχείας διάρκειας και τα 2,6g/24ωρο για παρατεταμένη χορήγηση.

Παιδιά :

Παιδιά μικρότερα του ενός έτους : 60mg 4 φορές την ημέρα

Παιδιά ηλικίας 1-6 ετών : 60-120mg 4 φορές την ημέρα

Παιδιά ηλικίας 6-12 ετών : 150-300mg 4 φορές την ημέρα (η δόση να μην υπερβαίνει τα 1,2g/24ωρο).

Για παιδιά ηλικίας 3-6 ετών η δόση να μην υπερβαίνει τα 480mg/24ωρο.

Δεν συνιστάται η χορήγησή του ως αντιπυρετικό σε παιδιά κάτω των 12 ετών(βλ και Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις).

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία σε ένα από τα δραστικά συστατικά του φαρμάκου
- Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος εν ενεργεία
- Ιστορικό αιμορραγιών του πεπτικού
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
- Αιμορραγικές καταστάσεις (π.χ. αιμοφιλία)

- Σε ασθενείς που ακολουθούν ηπαρινοθεραπεία
- Σε άτομα με διασταυρούμενη υπερευαισθησία σε άλλα, εκτός του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μη-στερινοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (όπως π.χ. indomethacin, phenylbutazon, ibuprofen, diflunizal). Διασταυρούμενη ευαισθησία δεν φαίνεται να υπάρχει μεταξύ ΑΣΟ και σαλικυλικού νατρίου, σαλικυλαμιδίου ή σαλικυλικής χολίνης.
- Σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G-6-PD.

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

Και στην προκειμένη περίπτωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δύο κύρια δραστικά συστατικά :

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

Σε αρρώστους με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια (το ΑΣΟ μπορεί να προκαλέσει παροδική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας).

Σε μικρά παιδιά και σε ηλικιωμένα άτομα γιατί μπορεί να προκληθεί δηλητηρίαση από σαλικυλικά χωρίς να προηγηθούν εμβοές των ώτων, μείωση της ακοής κλπ.

Γενικά παιδιά αφυδατωμένα είναι πιο ευπαθή σε εμφάνιση τοξικών επιδράσεων από σαλικυλικά. Συνιστάται πάντα η διακοπή των τελευταίων ευθύς ως εμφανιστούν πρώιμα συμπτώματα τοξικής επίδρασης.

Σε άτομα με διαταραχές πήκτικότητας, όπως σε υποπροθρομβιναιμία, αβιταμίνωση Κ κλπ. Σε παιδιά (κυρίως) κατά την διάρκεια επιδημιών από ιούς (γρίπη, ανεμοβλογιά) να αποφεύγεται η χορήγηση σαλικυλικών γιατί έχει αποδειχθεί επιδημιολογικά αυξημένος κίνδυνος εκδηλώσεως συνδρόμου REYE, που, ως γνωστό, έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας (20-30%).

"Δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς ιατρική οδηγία σε παιδιά κάτω των 12 ετών, γιατί υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης του συνδρόμου REYE".

Σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις να διακόπτεται η χορήγηση ΑΣΟ μια εβδομάδα τουλάχιστον πριν από την εγχείρηση εξαιτίας των κινδύνων μετεγχειρητικής αιμορραγίας.

Γενικά να αποφεύγεται η μακροχρόνια χρήση σαλικυλικών χωρίς προηγούμενη ιατρική συμβουλή και παρακολούθηση.

Παρακεταμόλη:

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις παρακάτω περιπτώσεις :

Σε άτομα με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, σε αλκοολικούς, στα παιδιά και σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο της γαλουχίας.

Όταν το φάρμακο λαμβάνεται χρόνια πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία.

Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα στην υπέρβαση της δόσης.

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

Μελέτες του συνδυασμού για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα δεν είναι γνωστές γι' αυτό πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εκείνες των δύο κύριων δραστικών συστατικών

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

Σύγχρονη χορήγηση μεγάλων συνήθως δόσεων σαλικυλικών και :

Μετοκλοπραμίδης συνεπάγεται αύξηση της απορρόφησής τους.

Αντιπηκτικών από το στόματος ενέχει τον κίνδυνο αιμορραγικών εκδηλώσεων ή και επιπολής εξελκώσεων κυρίως από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης των αντιπηκτικών.

Υπογλυκαιμικών δισκίων μπορεί να έχει σαν συνέπεια την εκδήλωση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τα σαλικυλικά μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου αίματος και ενισχύουν την υπογλυκαιμική δράση των υπογλυκαιμικών δισκίων. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της

δόσης των τελευταίων.

Κορτικοειδών, Φαινυλοβουταζόνης, Οινοπνεύματος αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης εξελκώσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα. Το οινόπνευμα επιπλέον μπορεί να παρατείνει τον χρόνο αιμορροής. Τα κορτικοειδή επίσης, επειδή αυξάνουν την κάθαρση των σαλικυλικών, είναι δυνατό σε διακοπή τους να προκαλέσουν τοξικά φαινόμενα από τα σαλικυλικά.

Προβενεσίδης ή σουλφινοπυραζόνης συνεπάγεται μείωση της ουρικοαπεκκριτικής δράσης των τελευταίων.

Μεθοτρεξάτης συνεπάγεται μείωση της νεφρικής αποβολής της και της δέσμευσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της στο αίμα και τοξική επίδραση στον μυελό.

Απορροφήσιμων αντιόξινων, σε θεραπευτικές δόσεις, μπορεί να συνεπάγεται αύξηση του βαθμού κάθαρσης των σαλικυλικών και μείωση της αποτελεσματικότητάς τους.

Μη απορροφήσιμων αντιόξινων μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή απορρόφησης του ΑΣΟ και μείωση της σχέσης του προς το σαλικυλικό οξύ στο πλάσμα.

Οξινοποιητικών των ούρων (π.χ. βιταμίνη C), συνεπάγεται μείωση της αποβολής των σαλικυλικών από τους νεφρούς.

Φουροσεμίδης μπορεί να προκαλέσει δηλητηρίαση από σαλικυλικά (ακόμα και με μικρότερες αναλογικά δόσεις των τελευταίων) ενώ παράλληλα μπορεί να μειωθεί η νατριοδιουρητική δράση της φουροσεμίδης.

Σπειρονολακτόνης μπορεί να συνεπάγεται μείωση της διουρητικής δράσης της τελευταίας.

Αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης μπορεί να προκαλέσει αυξημένους κινδύνους τοξικής επίδρασης από τα σαλικυλικά εξαιτίας των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλούν οι πρώτοι.

Μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, δεν συνιστάται καθότι είναι απίθανο να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα, ενώ αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών (πχ γαστρεντερικά έλκη και αιμορραγικές επιπλοκές).

Βαλπροϊκού οξέος μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα του ελευθέρου βαλπροϊκού στον ορό.

Παρακεταμόλη :

Σύγχρονη χορήγηση του φαρμάκου με:

Χολεστυραμίνη προκαλεί μείωση της απορρόφησης της παρακεταμόλης

Μετοκλοπραμίδη προκαλεί αύξηση της απορρόφησης της παρακεταμόλης

Φάρμακα που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, οινόπνευμα), μπορεί να έχει τοξική επίδραση στο ήπαρ.

4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και το θηλασμό

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ :

Κύηση και Γαλουχία

Να αποφεύγεται στη διάρκεια του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της εγκυμοσύνης, καθώς δεν έχει διασαφηνισθεί η επίδραση της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης η λήψη ΑΣΟ μπορεί να προκαλέσει παράτασή της, πρόωμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου, αιμορραγίες πριν ή και μετά τον τοκετό, χαμηλό βάρος του εμβρύου, αυξημένη συχνότητα ενδοκρανιακών αιμορραγιών σε πρόωρα, γέννηση νεκρών εμβρύων ή θάνατο του νεογέννητου.

Το ΑΣΟ διέρχεται τον πλακούντα και έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανό τερατογόνο, μολονότι στον άνθρωπο δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις τερατογένεσης.

Το ΑΣΟ απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και αναφέρονται περιπτώσεις δηλητηρίασης σε θηλάζοντα βρέφη μητέρων που έπαιρναν 650 mg ΑΣΟ/4ωρο.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λήψη του δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά αυτές είναι συνάρτηση των δύο κύριων δραστικών συστατικών του ιδιοσκευάσματος : του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της παρακεταμόλης. Να σημειωθεί ότι με τις συνήθεις αναλγητικές ή αντιπυρετικές δόσεις σπανίως παρατηρούνται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των δύο κύριων δραστικών συστατικών είναι :

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ :

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια. Ναυτία, καύσος, επιγαστρική δυσφορία, έμετοι αναφέρονται σε ποσοστό 10%-30% με σχετικά μεγάλες δόσεις. Απώλεια αίματος, αν και συνήθως αμελητέα, αναφέρονται στο 70%. Χρόνια όμως λήψη σαλικυλικών μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία. Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της απώλειας αίματος και του βαθμού γαστρικού ερεθισμού.

Επίσης η σύγχρονη χορήγηση σαλικυλικών με την τροφή ή αλκαλικών μορφών BUFFERED δεν μειώνει την απώλεια αίματος.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι η πρόκληση επιπολής εξελκώσεων ή και γαστρικών ελκών (όχι όμως δωδεκαδακτυλικών), η ενεργοποίηση παλιού γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, μεγάλες αιμορραγίες, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή του αρρώστου.

Γενικά οι τελευταίες είναι σχετικά σπάνιες σε σχέση με την μεγάλη χρήση των σαλικυλικών.

Επίσης σπανίως αναφέρεται ηπατοτοξικότητα, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια χορήγηση και είναι συχνότερη σε παιδιά με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε ενηλίκους με συστηματικό ερυθρελάτη λύκο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Εμβόες των ωτών ή και μείωση της ακοής αποτελούν τα συνηθέστερα πρώιμα συμπτώματα τοξικής επίδρασης από σαλικυλικά.

Επίσης σε πολύ μικρό ποσοστό αναφέρονται, μετά από λήψη ΑΣΟ, δερματικά εξανθήματα ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις ασθματικού τύπου, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή του αρρώστου. Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα με ιστορικό άσθματος, πυρετού εκ χόρτου ή με ρινικούς πολύποδες. Να σημειωθεί ότι τέτοιες αντιδράσεις δεν έχουν περιγραφεί με σαλικυλικό νάτριο ή σαλικυλικό μαγνήσιο.

Παρακεταμόλη :

Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ελαφρά γαστρικά ενοχλήματα, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του ΚΝΣ ή υπνηλία.

Σε υπερδοσολογία (10 – 15g εφάπαξ) τοξική οξεία ηπατική νέκρωση. Εν τούτοις τέτοιες τοξικές επιδράσεις έχουν περιγραφεί και σε μικρότερες δόσεις (5,85g).

4.9. Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας αφορούν και στα δύο κύρια δραστικά συστατικά.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Υπάρχει διαφορά ανάμεσα στη χρόνια υπερδοσολογία με κυρίως διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος («σαλικυλισμός») και την οξεία δηλητηρίαση, το κυριότερο χαρακτηριστικό της οποίας είναι σοβαρή διαταραχή στην οξεοβασική ισορροπία.

Επιπρόσθετα με την διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας και της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας (π. χ. απώλεια καλίου), την υπογλυκαιμία, τις δερματικές αντιδράσεις και την γαστρεντερική αιμορραγία, τα συμπτώματα μπορούν να περιλαμβάνουν υπεραερισμό,

εμβοές, ναυτία, εμετό, εξασθένιση της όρασης και της ακοής, ζάλη και σύγχυση.

Σε περιπτώσεις σοβαρής δηλητηρίασης μπορεί να παρατηρηθεί παραλήρημα, τρόμος, δύσπνοια, εφίδρωση, αφυδάτωση, υπερθερμία και κώμα.

Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με θανατηφόρο έκβαση, ο θάνατος επέρχεται συνήθως από αναπνευστική ανεπάρκεια.

Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από ακετυλοσαλικυλικό οξύ εξαρτώνται από την έκταση, το στάδιο και τα κλινικά συμπτώματα της δηλητηρίασης. Αντιστοιχούν με τα συνηθισμένα μέτρα για τη μείωση της απορρόφησης μίας δραστικής ουσίας : επιτάχυνση της απέκκρισης και έλεγχος της ισορροπίας ύδατος και ηλεκτρολυτών, ρύθμιση της διατεταγμένης θερμοκρασίας και της αναπνοής.

Παρακεταμόλη

Σε ενήλικες σπάνια αναφέρεται ηπατική βλάβη μετά την εφάπαξ από του στόματος λήψη δόσης μικρότερης των 10g (140mg/kg) και θάνατος με δόση μικρότερη των 15g.

Κατά την οξεία δηλητηρίαση προκαλούνται βλάβες στο ήπαρ, στους νεφρούς, στην καρδιά και στο ΚΝΣ. Η ηπατική βλάβη αναπτύσσεται μέσα στις πρώτες 12 ώρες από τη λήψη, αλλά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν μετά από 24 - 48 ώρες.

Στα συμπτώματα της δηλητηρίασης περιλαμβάνονται επίσης: έμετος, ναυτία, ζάλη, σύγχυση, πτώση της αρτηριακής πίεσης, αρρυθμίες και ίκτερος.

- Για την απομάκρυνση του φαρμάκου χορηγείται σιρόπι ιπεκακουάνας ή γίνεται πλύση, μέσα στο πρώτο 4ωρο από τη λήψη. Για τον καθορισμό της θεραπείας απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων της Παρακεταμόλης στο πλάσμα, 3 - 4 ώρες μετά τη δηλητηρίαση.
- Ως αντίδοτο χορηγείται N-Ακετυλοκυστεΐνη, από το στόμα, με δόση εφόδου 140mg (ενός διαλύματος 20%)/kg και στη συνέχεια 70mg/kg κάθε 4 ώρες επί 3 ημέρες. Το αντίδοτο πρέπει να χορηγείται μέσα σε 10 - 12 ώρες από τη λήψη της Παρακεταμόλης.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: (01) 7793777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει ισχυρή αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση. Η τελευταία αποδίδεται στην αναστολή σύνθεσης των προσταγλανδινών. Έχει επίσης ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση (αναστέλλει την συγκόλληση τους), που αποδίδεται στην ομάδα του ακετυλίου του. Μεγάλες δόσεις του φαρμάκου (6g ή και περισσότερο/24ωρο), αναστέλλουν την σύνθεση της προθρομβίνης με αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου της, ενώ παράλληλα αυξάνουν την αποβολή του ουρικού οξέος από τα νεφρά. Αντίθετα μικρές δόσεις (μικρότερες των 2g/24ωρο) μειώνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος.

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά δεν έχει τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειές της. Έχει αναλγητική και αντιπυρετική δράση, που είναι συγκρίσιμες με εκείνες του ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Αντίθετα το φάρμακο στερείται αντιφλεγμονώδους δράσης, αφού άλλωστε δεν επηρεάζει στη σύνθεση των προσταγλανδινών στην περιφέρεια. Η αντιπυρετική δράση οφείλεται σε άμεση επίδραση στα υποθαλαμικά θερμορυθμιστικά κέντρα. Ο τύπος και ο μηχανισμός της αναλγητικής της δράσης δεν είναι πλήρως γνωστός. 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 καφεΐνη σε δόση 100-300mg έχει διεγερτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το **ακετυλοσαλικυλικό οξύ** χορηγούμενο από το στόμα απορροφάται κυρίως από το λεπτό έντερο και λιγότερο από το στόμαχο. Η απορρόφηση είναι ταχεία αλλά μπορεί να επηρεασθεί από τον ρυθμό κένωσης του στομάχου. Μετά την απορρόφησή του υδρολύεται ταχέως σε σαλικυλικό οξύ, το οποίο συνδέεται με γλυκίνη και γλυκουρονικό οξύ που αποβάλλονται στη συνέχεια από του νεφρούς. Ποσοστό 70-90% του σαλικυλικού οξέος δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ($t_{1/2}$) αυξάνει με τη δόση (3,1-3,2 ώρες για δόση 650mg, 5 ώρες για δόση 1g, 9 ώρες για δόση 2g και περισσότερες αυξανόμενης της δόσης). Το στοιχείο αυτό έχει σημασία γιατί αυξάνοντας τη δόση χωρίς παράλληλη αύξηση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης υπάρχει κίνδυνος αθροιστικής ενέργειας με τοξικές επιδράσεις. Οι τοξικές επιδράσεις παρατηρούνται με τιμές σαλικυλικού οξέος στο αίμα 200-400μg/ml. Να σημειωθεί ότι υπάρχει διαφορά στον ρυθμό αποβολής του σαλικυλικού οξέος μεταξύ των διαφόρων ατόμων.

Η **παρακεταμόλη**, χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται ταχέως και ολοσχερώς και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο αίμα παρατηρούνται $1\frac{1}{2}$ -2 ώρες από τη χορήγηση της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ποικίλλει από 20-50%. Μεταβολίζεται σε ανενεργές γλυκουρονικές (κυρίως στα παιδιά και τους ενήλικες) και θεικές ενώσεις (κυρίως στα νεογνά), που αποβάλλονται από τα ούρα. Ένας άλλος ενδιάμεσος μεταβολίτης συνδέεται με την γλουταθειόνη του ήπατος. Το στοιχείο αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, όπου εξαντλείται η γλουταθειόνη του ήπατος με αποτέλεσμα οξεία ηπατική νέκρωση. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της ($t_{1/2}$) ποικίλλει από 1-3 $\frac{1}{2}$ ώρες, για ενήλικες και παιδιά, μέχρι 2 $\frac{1}{2}$ -5 ώρες για νεογνά και κιρρωτικούς ασθενείς.

Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει συνεργική (αντιπυρετική ή αναλγητική) δράση μεταξύ ακετυλοσαλικυλικού οξέος και παρακεταμόλης.

5.3. Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια

Οξεία Τοξικότητα

Η οξεία λήψη δόσεων >10g ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε ενήλικες και >4g σε παιδιά μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 300-350μg σαλικυλικού οξέος/ml μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικά συμπτώματα και συγκεντρώσεις από 400 – 500μg σαλικυλικού οξέος/ml οδηγούν σε κωματώδεις έως θανατηφόρες καταστάσεις.

Χρόνια τοξικότητα

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ο μεταβολίτης του το σαλικυλικό οξύ έχουν τοπική ερεθιστική δράση στους βλεννογόνους.

Εφόσον υπάρχουν έλκη μέσα στο γαστρεντερικό σύστημα, η αυξημένη τάση για αιμάτωση δημιουργεί κίνδυνο αιμορραγίας. Σε μελέτες σε ζώα αναφέρεται επίσης νεφρική βλάβη μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων.

Μετάλλαξη - Καρκινογένεση

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει επαρκώς εξετασθεί για μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση. Δεν έχει βρεθεί καμία ένδειξη πιθανής μεταλλαξιογόνου ή καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Αναφέρεται ότι τα σαλικυλικά έχουν τερατογόνο δράση σε ορισμένα είδη ζώων. Έχουν αναφερθεί διαταραχές στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, εμβρυοτοξικά αποτελέσματα και διαταραχές στην ικανότητα εκμείωσης στους απογόνους μετά από προγεννητική έκθεση.

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον άνθρωπο βλέπε παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

6.2. Ασυμβατότητες Δεν έχουν αναφερθεί.

6.3. Διάρκεια ζωής

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6. Οδηγίες για τη χρήση

6.7. Ονομασία και διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

-
- 2) Οι υπεύθυνοι κυκλοφορίας υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
- 3) Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η αριθμ. **27480/5-9-1997** Εγκύκλιος του ΕΟΦ.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΓΕΡ. ΚΑΒΒΑΔΙΑΣ

ΑΠΟΔΕΚΤΕΣ ΓΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

1. UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΑΒΕΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ
14° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,
145 64 Κ. Κηφισιά

2. Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας
Δ/νση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
3. Υπουργείο Εργασίας & Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/νση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορυζή 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Χαλκοκονδύλη 1, 106 77 Αθήνα
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμακευτική Υπηρεσία
Αγ. Κωνσταντίνου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ. Παλαιολόγου 15, 185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Σατωβριάνδου 20, 104 31 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων “Π. & Α. Κυριακού”, 115 27 Γουδί
13. ΣΦΕΕ
Τσόχα 15, 115 21 Αθήνα
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Δεληγιώργη 12, 104 37 Αθήνα
15. Σύλλογο Αντιπροσώπων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Λ. Κηφισίας 32, ATRINA CENTER, 151 25 Μαρούσι
16. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. Μη μέλη Συλλόγων (όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ

1. Δ/νση Αξιολόγησης Προϊόντων
2. Δ/νση Πληροφόρησης & Δημοσίων Σχέσεων
3. Δ/νση Φαρμακευτικών Μελετών & Έρευνας
4. Δ/νση Εργαστηρίων
5. Δ/νση Ελέγχου Παραγωγής & Κυκλοφορίας Προϊόντων
6. Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
 - α) Τμήμα Γενικού Αρχείου
 - β) Τμήμα Μηχανογραφικής Ενημέρωσης
 - γ) Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδικοποίησης Αποφάσεων
7. Γραμματεία Δευτεροβαθμίου Επιστημονικού Συμβουλίου (Δ.Ε.Σ)
8. Επιτροπή Περιοδικών Εντύπων ΕΟΦ

$Ac+Par+C$