

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spasmo-Apotel (500 + 10) mg επικαλυμμένα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο Spasmo-Apotel περιέχει 500 mg παρακεταμόλης και 10 mg βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα επιμήκη δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Επώδυνες σπαστικές καταστάσεις και λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα. Πιθανώς αποτελεσματικό στη δυσμηνόρροια.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Εκτός και εάν ο θεράπων ιατρός δώσει διαφορετικές οδηγίες:

Ενήλικες: 1-2 δισκία μέχρι 3 φορές ημερησίως.

Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 6 δισκία.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται, αλλά να καταπίνονται ολόκληρα με αρκετή ποσότητα νερού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα επικαλυμμένα δισκία Spasmo-Apotel μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά άνω των 10 ετών, εάν κριθεί απαραίτητο κατόπιν ιατρικής συμβουλής. Τα επικαλυμμένα δισκία δεν είναι κατάλληλα για παιδιά κάτω των 10 ετών.

4.3. Αντενδείξεις

Το Spasmo-Apotel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, όταν υπάρχει μία από τις ακόλουθες παθήσεις ή καταστάσεις:

- Βαριά νεφρική ανεπάρκεια
- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Μυασθένεια
- Μεγάκολο
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (Child-Pugh C)
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας
- Στενωτικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα
- Παραλυτικός ειλεός
- Εντερική ατονία εξασθενημένων και υπερηλίκων ατόμων
- Συμπτωματική υπερτροφία του προστάτη

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε περίπτωση που σοβαρό, άγνωστης αιτιολογίας κοιλιακό άλγος παραμένει ή επιδεινώνεται, ή εμφανίζεται παράλληλα με συμπτώματα όπως πυρετός, ναυτία, έμετος, μεταβολές στην κινητικότητα του εντέρου, κοιλιακή ευαισθησία, μειωμένη αρτηριακή πίεση, λιποθυμία ή αίμα στα κόπρανα, θα πρέπει να αναζητείται άμεσα ιατρική συμβουλή.

Για την αποφυγή υπερδοσολογίας, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι οποιοδήποτε άλλο συγχωρηγούμενο φάρμακο δεν περιέχει παρακεταμόλη, ένα από τα δραστικά συστατικά του Spasmo-Apotel.

Εάν υπερβείτε τη συνιστώμενη δοσολογία για την παρακεταμόλη, μπορεί να προκληθεί ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.9).

Το Spasmo-Apotel θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε:

- Έλλειψη της G-6PD
- Ηπατική δυσλειτουργία (π.χ. εξαιτίας χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ, ηπατίτιδα).
- Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- Σύνδρομο Gilbert.
- Σε άτομα που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση
- Ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (Child-Pugh A/B)

Στις παραπάνω περιπτώσεις το Spasmo-Apotel πρέπει να χορηγείται μόνον υπό ιατρική επίβλεψη και εάν κριθεί αναγκαίο, να ελαττωθεί η δόση ή να επιμηκυνθούν τα μεσοδιαστήματα των χορηγήσεων του φαρμάκου.

Τα κύτταρα του αίματος και η νεφρική και ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά από παρατεταμένη χρήση.

Παρατεταμένη χρήση αναλγητικών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, μπορεί να προκαλέσει πονοκεφάλους οι οποίοι δεν πρέπει να αντιμετωπιστούν με αυξημένες δόσεις του φαρμάκου.

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτικό σοκ) παρατηρούνται πολύ σπάνια. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται στα πρώτα σημάδια μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση του Spasmo-Apotel.

Απότομη διακοπή των αναλγητικών μετά από μια παρατεταμένη χρήση υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα απόσυρσης (π.χ. πονοκέφαλος, κόπωση, νευρική κατάσταση), τα οποία τυπικά υποχωρούν μέσα σε μερικές ημέρες. Επαναπρόσληψη αναλγητικών θα πρέπει να εξαρτάται από τη συμβουλή του γιατρού και τα συμπτώματα απόσυρσης να έχουν ελαττωθεί.

Το Spasmo-Apotel δεν θα πρέπει να λαμβάνεται για περισσότερες από τρεις ημέρες εκτός και αν έχει δοθεί εντολή από τον γιατρό. Ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί να αναζητεί ιατρική συμβουλή, εάν ο πόνος παραμένει ή χειροτερεύει, εάν εμφανισθούν νέα συμπτώματα, ή εάν παρουσιαστεί ερυθρότητα ή οίδημα, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής κατάστασης.

Λόγω του δυνητικού κινδύνου αντιχολινεργικών επιπλοκών, προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με τάση για γλαύκωμα κλειστής γωνίας καθώς και σε ασθενείς ευπαθείς σε αποφράξεις του στομίου των εντέρων και των ουροφόρων και σε εκείνους με προδιάθεση για ταχυαρρυθμία. Ασθενείς που εμφανίζουν επώδυνο, ερυθρό οφθαλμό με απώλεια όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από τη λήψη του Spasmo-Apotel θα πρέπει να αναζητήσουν επειγόντως ιατρική συμβουλή από οφθαλμίατρο.

Η χρήση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται και να ζητείται η συμβουλή γιατρού εάν:

- ο πόνος επιδεινώνεται μετά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών θεραπείας
- ο πόνος διαρκεί για πάνω από 3 ημέρες
- εμφανιστεί πυρετός
- εμφανιστεί κοιλιακή ευαισθησία
- εμφανιστεί αιμορραγία από το ορθό
- εμφανιστούν αιμορραγικά επεισόδια που μπορεί να συσχετιστούν με την αγωγή
- εμφανιστεί οποιοδήποτε νέο σύμπτωμα.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατά τα άλλα αβλαβείς δόσεις της παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσουν ηπατική βλάβη εάν ληφθούν μαζί με φάρμακα που οδηγούν σε ενζυματική επαγωγή όπως συγκεκριμένα υπνωτικά και αντιεπιληπτικά (π.χ. γλουτεθιμίδη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη), στεροειδή αντισυλληπτικά από το στόμα καθώς και ριφαμπικίνη. Το ίδιο ισχύει και για πιθανές ηπατοτοξικές ουσίες και κατάχρηση οινόπνευματων ποτών.

Ο συνδυασμός με χλωραμφαινικόλη μπορεί να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής της χλωραμφαινικόλης με κίνδυνο αυξημένης τοξικότητας.

Η κλινική σχέση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της παρακεταμόλης και της βαρφαρίνης καθώς και των παραγώγων της κουμαρίνης δεν μπορεί ακόμα να εκτιμηθεί. Επομένως, η μακροχρόνια χορήγηση παρακεταμόλης σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με αντιπηκτικά από του στόματος συνιστάται μόνο υπό ιατρική παρακολούθηση.

Η συγχορήγηση της παρακεταμόλης με τη ζιδοβουδίνη (AZT ή Retrovir) ενισχύει την τάση για ελάττωση των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία). Επομένως, το Spasmo-Apotel θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ζιδοβουδίνη μόνο μετά από ιατρική συμβουλή.

Η πρόσληψη προβενεσίδης αναστέλλει τη δέσμευση της παρακεταμόλης στο γλυκουρονικό οξύ, και κατ' αυτόν τον τρόπο υποδιπλασιάζει την κάθαρση της παρακεταμόλης. Η δόση της παρακεταμόλης θα πρέπει επομένως να μειωθεί κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με προβενεσίδα.

Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης.

Η πρόσληψη της παρακεταμόλης μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό του ουρικού οξέος στο εργαστήριο με φωσφοροβολφραμικό οξύ και της γλυκόζης του αίματος με την οξειδάση-υπεροξειδάση της γλυκόζης.

Η αντιχολινεργική δράση των φαρμάκων όπως τα τρι- και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα αντισταμινικά, τα αντιπαρκινσονικά, τα αντιψυχωσικά, η κινιδίνη, η αμανταδίνη, η δισοπραμίδη και άλλα αντιχολινεργικά (π.χ. τιοτρόπιο, ιπρατρόπιο, ουσίες με δράση παρόμοια της ατροπίνης) μπορεί να ενισχυθεί από το Spasmo-Apotel.

Πρέπει επίσης να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση του φαρμάκου με χολινεργικά, καρδιοτονωτικούς γλυκοσίδες, διφαινυδραμίνη, λεβοντόπα και νεοστιγμίνη. Χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς υπό αναισθησία με κυκλοπροπάνιο.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με ανταγωνιστές της ντοπαμίνης όπως η μετοκλοπραμίδη μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση των επιδράσεων και των δύο φαρμάκων στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η θετική χρονοτρόπος δράση των β-αδρενεργικών παραγόντων μπορεί να ενισχυθεί από το Spasmo-Apotel.

Η παρακεταμόλη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.

Όταν η κένωση του στομάχου επιβραδύνεται, όπως για παράδειγμα με την προπανθελίνη, ο ρυθμός απορρόφησης της παρακεταμόλης μπορεί να μειωθεί με αποτέλεσμα η έναρξη της δράσης να καθυστερήσει.

Επιτάχυνση της κένωσης του στομάχου, π.χ. μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης, οδηγεί σε μια αύξηση στο ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του Spasmo-Apotel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μακρόχρονη εμπειρία με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες έχει δείξει ανεπαρκή δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

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 των φαρμάκων κατά την περίοδο της κύησης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.

Επομένως, το Spasmo-Apotel δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Για τη βουτυλοβρωμιούχο υοσκίνη η ασφάλεια του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί. Ως εκ τούτου δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο σχετικός κίνδυνος για το νεογέννητο.

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και έχει ανιχνευθεί σε συγκεντρώσεις με αναλογία 1:1 με αυτές του πλάσματος, αλλά αυτό δεν φαίνεται να επηρεάζει το βρέφος, όταν χρησιμοποιούνται θεραπευτικές δόσεις.

Η χρήση του Spasmo-Apotel δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη είναι δυνατό να προκαλέσει διαταραχές προσαρμογής της όρασης, καθώς και νωθρότητα και άμβλυνση της εγρήγορσης. Για τους λόγους αυτούς χορηγείται με προσοχή σε άτομα που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα και σε καταστάσεις που απαιτούν αυξημένη ετοιμότητα και εγρήγορση.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα έως ότου η όραση επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Δερματικές αντιδράσεις, μη φυσιολογική εφίδρωση, κνησμός, κνίδωση, ναυτία, ερύθημα, μειωμένη αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας, αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλακτικές αντιδράσεις, φαρμακευτικό εξάνθημα, δύσπνοια, υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα, εξάνθημα.

Για την παρακεταμόλη έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)).

Καρδιακές διαταραχές

Ταχυκαρδία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Βρογχόσπασμος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό βρογχικού άσθματος ή αλλεργία)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Ξηροστομία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Αυξημένες τρανσαμινάσες, ηπατική δυσλειτουργία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Κατακράτηση ούρων

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 απευθείας μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Σε υπερδοσολογία παρακεταμόλης καθώς και σε ηλικιωμένα άτομα, μικρά παιδιά, ασθενείς με ηπατική διαταραχή, χρόνια κατανάλωση αλκοόλ ή χρόνια υποσιτισμό και σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται φάρμακα-επαγωγείς ενζύμων υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δηλητηρίασης, συμπεριλαμβανομένων μοιραίων εκβάσεων.

Συμπτώματα

Βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, έχουν παρατηρηθεί αντιχολινεργικές δράσεις όπως κατακράτηση ούρων, ξηροστομία, ερυθρότητα δέρματος, ταχυκαρδία, αναστολή γαστρεντερικής κινητικότητας. Μπορεί να εμφανισθούν παροδικές οφθαλμικές διαταραχές, ενώ έχει αναφερθεί αναπνοή Cheynes-Stokes.

Παρακεταμόλη

Τα συμπτώματα φυσιολογικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 24 πρώτων ωρών και περιλαμβάνουν ωχρότητα, ναυτία, έμετο, ανορεξία, υπεριδρωσία, λήθαργο και κοιλιακό άλγος. Οι ασθενείς μπορεί τότε να αισθανθούν μια προσωρινή υποκειμενική βελτίωση, αλλά ήπιο κοιλιακό άλγος πιθανώς ενδεικτικό βλάβης του ήπατος μπορεί να παραμένει.

Μια εφάπαξ δόση παρακεταμόλης περίπου των 6 g ή περισσότερο σε ενήλικες μπορεί να προκαλέσει ηπατοκυτταρική νέκρωση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη μη αναστρέψιμη νέκρωση και στη συνέχεια σε ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και εγκεφαλοπάθεια, τα οποία μπορεί με τη σειρά τους να εξελιχθούν σε κώμα και θάνατο. Έχουν παρατηρηθεί, ταυτόχρονα, αύξηση των τιμών των ηπατικών τρανσαμινασών (AST, ALT), της γαλακτικής δεϋδρογενάσης και της χολερυθρίνης και παράταση του χρόνου προθρομβίνης, οι οποίες συμβαίνουν 12-48 ώρες μετά την πρόσληψη. Τα κλινικά συμπτώματα της ηπατικής βλάβης είναι συνήθως εμφανή μετά από 2 ημέρες και φθάνουν σε ένα μέγιστο μετά από 4-6 ημέρες.

Επίσης μπορεί να συμβούν ανωμαλίες στον μεταβολισμό της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σωληναριακή νέκρωση η οποία εκδηλώνεται με άλγος στη νεφρική χώρα, αιματουρία και πρωτεϊνουρία και μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και απουσία σοβαρής ηπατικής βλάβης. Άλλα, μη ηπατικά συμπτώματα όπως μυοκαρδιακές ανωμαλίες και παγκρεατίτιδα έχουν επίσης αναφερθεί μετά από υπερδοσολογία παρακεταμόλης.

Σε σοβαρές δηλητηριάσεις η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εξελιχθεί σε εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, εγκεφαλικό οίδημα και θάνατο.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της Ν-ακετυλο-ρ-βενζοκινονεΐμινης (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.

Θεραπεία

Βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη

Αντίδοτο της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης είναι η φυσοστιγμίνη. Χορηγείται σε ενήλικες σε δόση 1-2 mg ενδομυϊκώς ή πολύ βραδέως ενδοφλεβίως. Η ένεση δεν πρέπει να γίνεται σε χρόνο μικρότερο των 2 λεπτών.

Η δράση της διαρκεί 30-60 λεπτά. Η φυσοστιγμίνη αντενδείκνυται σε βραδυκαρδία, αποφρακτικό ελείο, βρογχικό άσθμα και ισχαιμική νόσο. Αν προκαλέσει βρογχόσπασμο, βραδυκαρδία ή σπασμούς χορηγείται ατροπίνη. Διατήρηση ελεύθερων αεροφόρων οδών. Αντιμετώπιση σπασμών με παραλδεΐδη. Χορήγηση διαζεπάμης δεν συνιστάται.

Αντιμετώπιση της υπερπυρεξίας με ψυχρά επιθέματα.

Εάν απαιτείται, θα πρέπει να χορηγούνται παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα. Σε περιπτώσεις γλαυκώματος θα πρέπει να ζητείται οφθαλμολογική συμβουλή επείγοντως. Καρδιαγγειακές επιπλοκές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συνήθεις θεραπευτικές αρχές. Σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής μπορεί να χρειασθεί διασωλήνωση και μηχανική αναπνοή. Σε επίσχεση ούρων μπορεί να χρειασθεί καθετηριασμός.

Χορήγηση υγρών IV για επαρκή διούρηση και μέτρηση προσλαμβανόμενων υγρών. Συχνή λήψη ζωικών σημείων.

Η αιμοκάθαρση είναι αμφίβολης αξίας. Η απομάκρυνση του φαρμάκου σε λήψη υπερβολικής ποσότητας από του στόματος ή από το ορθό, με πλύση ή έμετο ή υποκλυσμό πρέπει να επιχειρείται παρότι είναι αμφίβολης αξίας, εξαιτίας της ελάχιστης απορρόφησης του φαρμάκου από τον στόμαχο και το έντερο.

Επιπρόσθετα, κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εάν χρειάζεται.

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 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.

Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες από αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομόγραμμα των επιπέδων προς τον χρόνο από της λήψεως (βλ. σχήμα). Η χορήγηση του αντιδότου χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από τη 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/κ.εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ.εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

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

Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg ΒΣ διαλυμένα σε 200 κ.εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15-20 λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg ΒΣ σε 500 κ.εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg ΒΣ σε 1.000 κ.εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.

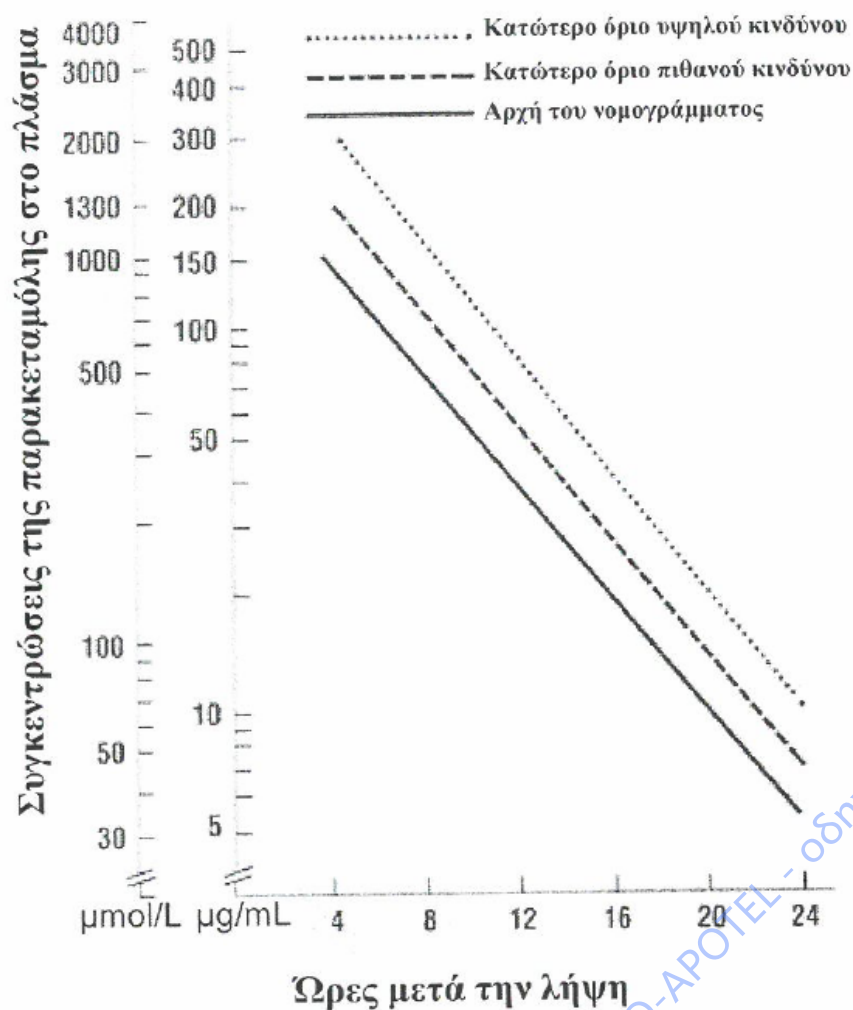
Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

Από του στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg ΒΣ και εν συνεχεία 70 mg/kg ΒΣ κάθε 4 ώρες για 17 φορές.

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 εν τω μεταξύ 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.



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.

Η συγκέντρωση πλάσματος της παρακεταμόλης μπορεί να μειωθεί με αιμοκάθαρση. Υπολογισμός της συγκέντρωσης πλάσματος της παρακεταμόλης συνιστάται. Περαιτέρω μέτρα θα εξαρτηθούν από τη σοβαρότητα, τη φύση και την πορεία των κλινικών συμπτωμάτων της δηλητηρίασης με παρακεταμόλη και θα πρέπει να ακολουθούν πρότυπα πρωτόκολλα εντατικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντισπασμωδικά σε συνδυασμό με αναλγητικά, κωδικός ATC: A03DB04

Η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη, η οποία περιέχεται στο Spasmo-Apotel, ασκεί σπασμολυτική δράση στους λείους μυς του γαστρεντερικού σωλήνα, των χοληφόρων και του ουροποιογεννητικού. Ως παράγωγο του τεταρτοταγούς αμμωνίου, η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν εισέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Επομένως, αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα δεν συμβαίνουν. Περιφερική αντιχολινεργική δράση είναι αποτέλεσμα αποκλεισμού των γαγγλίων μέσα στο σπλαχνικό τοίχωμα καθώς και μιας αντιμουσκαρινικής δράσης.

Η παρακεταμόλη, η οποία περιέχεται στο Spasmo-Apotel, έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές δράσεις, μαζί με μια πολύ αδύναμη αντιφλεγμονώδη δράση. Ο μηχανισμός δράσης της είναι πιθανά παρόμοιος με εκείνο του ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Αναστέλλει ισχυρά την κεντρική σύνθεση προσταγλανδίνης, αλλά μόνο αδύναμα αναστέλλει την περιφερική σύνθεση προσταγλανδίνης. Επίσης αναστέλλει τη δράση των ενδογενών πυρετογόνων στο κέντρο ρύθμισης της θερμοκρασίας στον υποθάλαμο.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βουτυλοβρωμιούχος Υοσκίνη

Απορρόφηση

Ως ένωση του τεταρτοταγούς αμμωνίου, η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη είναι αρκετά πολική, αλλά παρ' όλ' αυτά απορροφάται μόνο μερικώς μετά από χορήγηση από το στόμα (8%) ή από το ορθό (3%). Μετά από χορήγηση από το στόμα μεμονωμένων δόσεων βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης μεταξύ 20 και 400 mg, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα βρέθηκαν μεταξύ 0,11 ng/mL και 2,04 ng/mL σε περίπου 2 ώρες. Στο ίδιο εύρος δόσεων, οι παρατηρούμενες μέσες τιμές AUC_{0-tz} κυμαίνονταν από 0,37 έως 10,7 ng $\times$ h/mL. Οι διάμεσες τιμές απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας των διαφορετικών φαρμακοτεχνικών μορφών, δηλαδή επικαλυμμένα δισκία, υπόθετα και πόσιμο διάλυμα, που περιέχουν 100 mg βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης το καθένα βρέθηκαν να είναι μικρότερες από 1%.

Κατανομή Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ουσία κατανέμεται ταχέως ($t_{1/2\alpha}=4$ min, $t_{1/2\beta}=29$ min) στους ιστούς. Ο όγκος κατανομής είναι 128 L (που αντιστοιχεί σε περίπου 1,7 L/kg).

Εξαιτίας της υψηλής της συγγένειας με μουσκαρινικούς και νικοτινικούς υποδοχείς, η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη κατανέμεται κυρίως σε μυϊκά κύτταρα της κοιλιακής και πυελικής χώρας όπως και στα εσωτερικά γάγγλια των κοιλιακών οργάνων. Μετά από την από του στόματος

και την ενδοφλέβια χορήγηση, η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη συγκεντρώνεται στις θέσεις δράσης: στον γαστρεντερικό σωλήνα, στη χοληδόχο κύστη, στα χοληφόρα, στο ήπαρ και στους νεφρούς. Παρ' όλα τα βραχείας διάρκειας και εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα αίματος, η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη παραμένει διαθέσιμη στο σημείο δράσης εξαιτίας της υψηλής ιστικής συγγένειας. Η αυτοραδιογραφία επιβεβαιώνει ότι η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη έχει μικρή δεσμευτική ικανότητα πρωτεϊνών πλάσματος. Έχει παρατηρηθεί ότι η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη αλληλεπιδρά με τη μεταφορά χολίνης σε επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου πλακούντα *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η μέση συνολική κάθαρση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 1,2 L/min, περίπου το μισό της οποίας είναι νεφρική. Ο τελικός χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης είναι περίπου 5 ώρες.

Μετά από χορήγηση από το στόμα μεμονωμένων δόσεων βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης μεταξύ 100-400 mg, οι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής για την αποβολή κυμαίνονταν από 6,2 έως 10,6 ώρες. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η διάσπαση του εστερικού δεσμού με υδρόλυση. Η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη χορηγούμενη από του στόματος αποβάλλεται με τα κόπρανα και τα ούρα. Μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι το 2-5% των ραδιενεργών δόσεων αποβάλλεται μέσω των νεφρών μετά από χορήγηση από του στόματος και 0,7 έως 1,6% μετά από χορήγηση από το ορθό. Περίπου το 90% της προσλαμβανόμενης ραδιενέργειας μπορεί να βρεθεί στα κόπρανα μετά από χορήγηση από του στόματος. Η νεφρική απέκκριση της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης είναι μικρότερη από 0,1% της δόσης. Οι μέσοι φαινόμενοι όγκοι κάθαρσης μετά από δόσεις από του στόματος των 100 έως 400 mg κυμαίνονταν από 881 έως 1420 L/min, ενώ οι αντίστοιχοι όγκοι κατανομής για το ίδιο εύρος ποικίλλουν από 6,13 έως $11,3 \times 10^5$ L, πιθανόν λόγω της πολύ χαμηλής συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας. Οι μεταβολίτες που αποβάλλονται μέσω της νεφρικής οδού συνδέονται ασθενώς με τους μουςκαρινικούς υποδοχείς και δεν θεωρείται επομένως ότι επιδρούν στη δράση της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης.

Παρακεταμόλη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 30-60 λεπτά μετά την κατάποση.

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις είναι συγκρίσιμες στο αίμα, στο πλάσμα και στον σίελο. 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%-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 κυττοχρωμάτων του ήπατος P450 και οξειδώνεται σε έναν τοξικό μεταβολίτη, ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένος με κυστεΐνη και μερκαπτοπουρινικό οξύ.

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

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορέννεται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.

Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω της πολλαπλής λειτουργίας οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλο-ρ-βενζοκινονεΐμίνη (NAPQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεζευγμένος με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη.

Αποβολή

Η αποβολή γίνεται κυρίως με τα ούρα υπό τη μορφή ανενεργών γλυκουρονικών (60-80%) και θεικών μεταβολιτών (20-30%) και 5% απομακρύνεται αναλλοίωτο.

Το 90% της καταποθείσης δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονίδια (60-80%) ή όξινος θειικός εστέρας (20-30%).

Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Ιδιαίτερες περιπτώσεις

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

Ηπατική ανεπάρκεια: Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τον μεταβολισμό 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 γι' αυτόν τον πληθυσμό.

Βιοδιαθεσιμότητα του συνδυασμού βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης και παρακεταμόλης

Μια μελέτη, σε υγιείς εθελοντές, της βιοδιαθεσιμότητας της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης και της παρακεταμόλης από διαφορετικές μορφές (δισκία, υπόθετα) έδειξε ότι η βιοδιαθεσιμότητα των δύο ενώσεων ήταν συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από τις προηγούμενες μελέτες με τις αντίστοιχες μεμονωμένες ενώσεις και ότι μια σχετική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα εξαιτίας της συνδυασμένης χορήγησης δεν μπόρεσε να παρατηρηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οξεία από του στόματος τοξικότητα του συνδυασμού παρακεταμόλης/βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης σε αναλογία 50/1 σε μύες και επίμυες ήταν χαμηλή. Η LD50 στους μύς ήταν 980 mg/kg, ενώ στους επίμυς κυμαινόταν σε 3000 mg/kg. Τα σημεία τοξικότητας ήταν απάθεια, μειωμένη κινητικότητα, όρθωση τριχών και απώλεια βάρους. Τα ζώα πέθαναν μεταξύ 1,25 και 48 ωρών μετά τη χορήγηση. Δεν υπήρξε διαφορά στην ευαισθησία στο φάρμακο ανάμεσα στα φύλα.

Στον άνθρωπο, παρατηρήθηκε οξεία τοξικότητα για την παρακεταμόλη. Η θανατηφόρος δόση για την παρακεταμόλη είναι περίπου 10 g (ηπατοτοξικότητα).

Η τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης του συνδυασμού παρακεταμόλη/βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνη σε αναλογία 50/1 ερευνήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων σε επίμυς. Σε δόσεις >250/5 mg/kg/ημέρα του συνδυασμού, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν επιβράδυνση της αύξησης του σωματικού βάρους, αναιμία, πολυδιψία, αύξηση των SGPT, SGOT και SAP και ατροφία όρχεων με μειωμένη σπερματογένεση. Όλα αυτά τα ευρήματα ήταν αναστρέψιμα ή έδειξαν εμφανή τάση αντιστρεψιμότητας κατά την περίοδο ανάνηψης, διάρκειας 5 εβδομάδων.

Τόσο στις μελέτες εφάπαξ δόσης, όσο και στη μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων, τα σημεία τοξικότητας και το εύρος της τοξικής δόσης ήταν σχετιζόμενα με την παρακεταμόλη, το μεγαλύτερο μέρος του συνδυασμού παρακεταμόλης/βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης.

Με τον συνδυασμό δεν παρατηρήθηκε επαγωγή της τοξικότητας ή νέες τοξικές δράσεις της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης ή της παρακεταμόλης.

Μελέτες αναπαραγωγής, μεταλλαξιογένεσης και καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με τον συνδυασμό.

Ωστόσο μελέτες με τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να θεωρηθούν ως σχετικά συμπληρωματικά δεδομένα για την εκτίμηση πιθανής τοξικότητας του συνδυασμού παρακεταμόλης/βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης.

Σε μελέτες αναπαραγωγής με από του στόματος χορήγηση βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης σε επίμυς και κονίκλους δεν επιδείχθηκε τερατογόνος δυνατότητα και δεν επηρεάστηκε η γονιμότητα και η ικανότητα γονιμοποίησης.

Η παρακεταμόλη διαπερνά τον πλακούντα. Η παρακεταμόλη έχει αναφερθεί ως μη τερατογόνος για τα ζώα και τους ανθρώπους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες αναφορές για μείωση της γονιμότητας και της περι/μεταγεννητικής ανάπτυξης από παρακεταμόλη σε πειραματόζωα και ανθρώπους.

Δόσεις >250/5mg/kg/ημέρα του συνδυασμού παρακεταμόλης/βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης, χορηγούμενες για 13 εβδομάδες σε επίμυς προκάλεσαν ατροφία όρχεων και αναστολή της σπερματογένεσης. Η σχετικότητα αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν απέδειξε δυνατότητα μεταλλαξιογένεσης ή κλαστογόνου δράσης κατά τη δοκιμασία Ames, κατά τη δοκιμασία μετάλλαξης γονιδίων σε κύτταρα θηλαστικών V79 (έλεγχος HPRT) και σε μία δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, καθώς και σε έλεγχο μικροπυρήνων σε επίμυς. Δεν υπάρχουν μελέτες καρκινογένεσης με τη βουτυλοβρωμιούχο υοσκίνη. Ωστόσο, δεν αποκαλύφθηκε ογκογόνος δυνατότητα σε δύο μελέτες χορήγησης από του στόματος, διάρκειας 26 εβδομάδων σε επίμυς, με δόση έως 1000 mg/kg.

Λεπτομερείς έρευνες δεν επέδειξαν κάποια ένδειξη κλινικά σχετικού γονοτοξικού κινδύνου από παρακεταμόλη στο θεραπευτικό (π.χ. μη τοξικό) εύρος δόσεων.

Υπήρχαν ετερογενή αποτελέσματα από μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης που διεξήχθησαν σε μυς και επίμυς. Με βάση τα δεδομένα από βιοαναλύσεις NTP σε μυς και επίμυς, ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) κατηγοριοποίησε την παρακεταμόλη ως μη γονοτοξική και μη καρκινογόνο.

Τα υπόθετα βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης ήταν τοπικώς καλά ανεκτά μετά από ορθική χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

- ♦ Αμυλο αραβοσίτου
- ♦ Στεατικό μαγνήσιο
- ♦ Σορβικό κάλιο
- ♦ Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
- ♦ Κεκαθαρμένος τάλκης

ΕΚΔΟΧΑ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ

- ♦ Μεθυλοκυτταρίνη
- ♦ Κεκαθαρμένος τάλκης
- ♦ Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
- ♦ Διοξείδιο του τιτανίου CI 77891, E171
- ♦ Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

3 (τρία) χρόνια υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

1. Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 20 επικαλυμμένα δισκία συσκευασμένα ανά 10 σε 2 blisters από PVC και Aluminium foil.

2. Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 40 επικαλυμμένα δισκία συσκευασμένα ανά 10 σε 4 blisters από PVC και Aluminium foil.

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

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

14° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

88622/22-11-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02-04-1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06-02-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ