

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ПОСЪЛЪЖИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
НА ПРОДУКТА 20230010	
Към Рег. №	
Разрешение №	B61MK7MP-58978
Издание №	17-05-2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Седалгин-нео таблетки  
Sedalgin-neo tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 300 mg парацетамол (paracetamol), 150 mg метамизол натрий (metamizole sodium), 50 mg кофеин (caffeine), 15 mg фенобарбитал (phenobarbital) и 10 mg кодеинов фосфат хемихидрат (codeine phosphate hemihydrate).

#### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 60,2 mg пшенично нишесте и 5,0 mg натриев метабисулфит (E223).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли плоски таблетки с двустранна фасета, черта от едната страна с диаметър 13 mm, с бял или почти бял цвят.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно и симптоматично лечение на трудно повлияващи се от монотерапия болки от различен произход:

- главоболие, мигрена, зъбобол.
- посттравматични, постоперативни и болки след изгаряне.
- невралгии и неврити, остри ставни и мускулни болки.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозировката се определя от лекуващия лекар.

Препоръчителна дозировка - по 1 таблетка 3-4 пъти дневно.

Максималната еднократна доза е 2 таблетки, а максималната дневна доза е 6 таблетки.

Курсът на лечение е максимално 3 дни и ако не се постигне ефективно облекчаване на болката пациентите/грижещите се за тях трябва да бъдат посъветвани да потърсят мнението на лекар.

Максималната дневна доза на кодеин не трябва да надвишава 240 mg.

##### Педиатрична популация

Продуктът не е подходящ за деца и юноши.



## Специални популации

*Популация в старческа възраст, изтощени пациенти и пациенти с намален креатининов клирънс*

*Данни, свързани с метамизол*

Дозата трябва да се намали при пациенти в старческа възраст, при изтощени пациенти и при пациенти с намален креатининов клирънс, тъй като елиминирането на метаболитните продукти на метамизол може да се удължи.

*Чернодробно или бъбречно увреждане*

*Данни, свързани с метамизол*

Тъй като скоростта на елиминиране на метамизол е намалена, когато бъбречната или чернодробната функция е нарушена, многократни високи дози метамизол трябва да се избягват. Не се налага намаляване на дозата, когато се прилага само за кратко време. Към днешна дата няма достатъчно опит с дългосрочната употреба на метамизол при пациенти с тежко чернодробно и бъбречно увреждане.

## Начин на приложение

По лекарско предписание.

Перорално приложение.

Таблетките се приемат по време на хранене, с течност.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към някое от активните или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към пиразолонови или пиразолидинови производни;
- Хематологични заболявания (хеморагична диатеза, апластична анемия, левкопения и агранулоцитоза);
- Бронхиална астма (“аспиринова”);
- Вродена глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназна недостатъчност;
- Чернодробна порфирия;
- Тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност;
- Анамнеза за злоупотреба с опиати, анксиолитици и седативи;
- Бременност;
- При жени по време на кърмене (вж. точка 4.6);
- При пациенти, за които е известно че са свръхбързи метаболитатори на CYP2D6;
- Деца и юноши.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При лечението с продукта ползата от неговото приложение трябва отчетливо да превишава степента на риска или да се обсъди алтернативна терапия.

Приложението на продукта трябва да бъде прекратено незабавно при наличие на симптоми на анафилаксия (внезапно настъпила тежка алергична реакция с кожни обриви, задух, гастроинтестинални и кардиоваскуларни оплаквания) и агранулоцитоза (тежка неутропения, висока температура, сепсис и други прояви на инфекция).

Пациенти, които някога са проявили свръхчувствителност към метамизол, не трябва да ги приемат повторно.

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, поради риск от предозиране.



При прием на по-високи дози от препоръчаните, съществува риск от сериозно чернодробно увреждане.

Лечение с прилагане на антидот трябва да се започне незабавно (виж точка 4.9).

При по-често и продължително приемане на Седалгин-нео е необходимо да се провежда контрол на кръвната картина и на показателите на бъбречната и чернодробната функция.

Да се избягва прилагането му при пациенти с активна язвена болест и с бъбречна и чернодробната недостатъчност.

Предвид намалената толерантност към алкохол, да се избягва консумацията му при лечение с продукта.

Метамизол, съдържащ се в Седалгин-нео, може да оцвети урината в червено, което е без клинично значение.

Да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, поради по-честите прояви на интоксикация.

Възможно е да се появи или да се влоши налично главоболие след продължително аналгетично лечение (>3 месеца) с използване на аналгетици през ден или по-често. Главоболие, причинено от свръхупотреба на аналгетици, не бива да се лекува с увеличаване на дозата им. В такива случаи аналгетичното лечение трябва да се прекрати след консултация с лекар.

При продължителен прием на Седалгин-нео може да се развие зависимост и толеранс към съдържащият се в него кодеин.

#### Риск при съпътстваща употреба на седативни лекарства като бензодиазепи

Едновременната употреба на кодеин и седативни лекарства като бензодиазепини може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното предписване на тези седативни лекарства трябва да бъде запазено за пациенти, при които няма алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение за предписване на този лекарствен продукт, съдържащ кодеин, едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

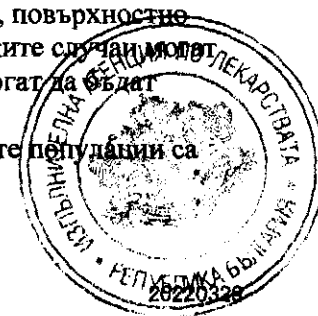
Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. Във връзка с това, се препоръчва настоятелно да се информират пациентите и грижещите се за тях, за да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

#### Метаболизъм на CYP2D6

Кодеин се метаболизира от чернодробния ензим CYP2D6 до неговия активен метаболит морфин. Не се постига адекватен аналгетичен ефект, ако пациентът има дефицит или напълно му липсва този ензим. Прогнозата показва, че при до 7% от кавказката популация може да съществува такъв дефицит. Въпреки това, ако пациентът е екстензивен или свръхбърз метаболитор съществува повишен риск от развитие на нежелани лекарствени реакции вследствие на опиоидна токсичност, дори при най-често предписваните дози. Тези пациенти превръщат бързо кодеина в морфин, което води до по-високи от очакваните серумни концентрации на морфин.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повърхностно дишане, свити зеници, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежките случаи могат да се наблюдават симптоми на циркулаторна и дихателна депресия, които могат да бъдат животозастрашаващи и много рядко с фатален изход.

Прогнозите за разпространението на свръхбързи метаболитори в различните популации са обобщени по-долу:



Популация	Разпространение %
Африканска/Етиопска	29%
Афроамериканци	3,4% до 6,5%
Азиатска	1,2% до 2%
Кавказка	3,6% до 6,5%
Гръцка	6,0%
Унгарска	1,9%
Северна Европа	1%-2%

#### Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане

Съобщени са случаи на остър хепатит, предимно от хепатоцелуларен тип, при пациенти, лекувани с метамизол, с начало от няколко дни до няколко месеца след започване на лечението. Признаците и симптомите включват повишени чернодробни ензими в серума със или без жълтеница, често в контекста на други реакции на свръхчувствителност към лекарството (напр. кожен обрив, кръвни дискразии, повишена температура и еозинофилия) или придружени от характеристики на аутоимунен хепатит. Повечето пациенти са се възстановили при прекратяване на лечението с метамизол; въпреки това в отделни случаи има съобщения за прогресия до остра чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация.

Механизмът на индуцираното от метамизол чернодробно увреждане не е изяснен напълно, но данните показват имуноалергичен механизъм.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на поява на симптоми, предполагащи чернодробно увреждане. При такива пациенти употребата на метамизол трябва да се преустанови и да се оцени чернодробната функция.

Метамизол не трябва да се въвежда повторно при пациенти с епизод на чернодробно увреждане по време на лечение с метамизол, при които не е установена друга причина за чернодробното увреждане.

#### Тежки кожни реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, са съобщавани при лечение с метамизол.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции.

Ако се появят признаци и симптоми, които предполагат тези реакции, този лекарствен продукт трябва да бъде спрян незабавно и никога не трябва да бъде прилаган отново (вж. точка 4.3).

#### Риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (HAGMA)

Поради увеличения риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (HAGMA) се препоръчва повишено внимание при съпътстващо приложение на флуфлоксацилин и парацетамол, особено при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, сепсис, недохранване и други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), както и при тези, които използват максималната дневна доза парацетамол. Препоръчва се стриктно проследяване, включително измерване на 5-оксопролин в урината.

#### Помощни вещества

##### Пшенично нишесте

Пшеничното нишесте в този лекарствен продукт съдържа съвсем малки количества глутен (счита се че не съдържа глутен) и е много малко вероятно да предизвика проблеми при пациенти с цюлиакия. Една таблетка съдържа не повече от 6 микрограма глутен. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цюлиакия) не трябва да приемат този лекарствен продукт.



### Натриев метабисулфит (E223)

В редки случаи може да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Съставките на комбинацията се намесват в метаболизма на много лекарства, поради което трябва да се избягва комбинирането с други продукти.

### Метамизол

Понижава активността на кумариновите антикоагуланти.

Метамизол може да намали антитромботичното действие на ацетилсалициловата киселина в ниска доза при едновременната им употреба. Поради това метамизол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи ниска доза ацетилсалицилова киселина за кардиопротекция.

Ефектите му се потенцират от трицикличните антидепресанти, пероралните контрацептивни средства и алопуринол в резултат на ензимна инхибиция и забавяне на биотрансформацията му. Едновременното прилагане на метамизол с хлорамфеникол и други миелотоксични продукти води до засилено миелотоксично действие.

Метамизол може да индуцира лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4. Едновременното приложение на метамизол с бупропион, ефавиренц, метадон, валпроат, циклоспорин, такролимус или сертралин може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на тези лекарства с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на метамизол; клиничният отговор и/или нивата на лекарствата трябва да се проследяват по подходящ начин.

### Парацетамол

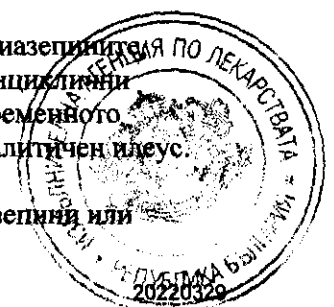
Едновременното приложение с аминофеназон може да доведе до усилване на фармакологичните ефекти на двата продукта, както и до повишаване на тяхната токсичност. Парацетамол потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти. Парацетамол като индуктор на микрозомалните чернодробни ензими може да редуцира ефектите на лекарствени продукти, които се подлагат на интензивна чернодробна биотрансформация. Пероралните контрацептивни продукти, индуцирайки глюкуронидното и сулфатното му конюгиране отслабват неговите ефекти. По същия механизъм рифампицин намалява аналгетичния му ефект. Циметидин намалява токсичността му и засилва аналгезията. Парацетамол удължава плазмения полуживот на хлорамфеникол по пътя на компетитивното потискане на неговия метаболизъм и води до повишен риск от миелотоксични ефекти. Едновременното приложение с алкохол и хепатотоксични лекарствени средства води до повишен риск от чернодробно увреждане, поради сумиране на хепатотоксичното действие и повишено образуване на хепатотоксичен метаболит на парацетамол в резултат на ензимна индукция.

Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на флуфлоксацилин и парацетамол, тъй като едновременният прием се свързва с метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).

### Кодеин

Усилва централно депресивното действие на алкохола, барбитуратите, бензодиазепините, сънотворните и седативни продукти. Употребата на MAO-инхибитори или трицикличесни антидепресанти заедно с кодеин може да засили взаимно ефектите им. Едновременното приложение на антихолинергични средства с кодеин може да предизвика паралитичен илеус.

Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или



сродни лекарства увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивно потискане на ЦНС. Дозировката и продължителността на съпътстващата употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

#### Кофеин

Понижава ефекта на сънотворните продукти. Засилва ефекта на нестероидните противовъзпалителни средства.

#### Фенобарбитал

Понижава плазмените концентрации на дикумарол и антикоагулантната му активност; ускорява като ензимен индуктор метаболизма на гризеофулвин, хинидин, доксициклин, естрогени, понякога на фенитоин, карбамазепин. Депресивния му ефект се усилва при едновременно приложение с алкохол, трициклически антидепресанти, фенотиазин, наркотични аналгетици. Натриевият валпроат и валпроевата киселина потискат метаболизма на фенобарбитал.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Активните вещества могат да причинят увреждане на плода, ако се прилагат по време на бременност. Поради това Седалгин-нео не трябва да се прилага по време на бременност.

#### *Данни, свързани с метамизол*

Налични са само ограничени данни за употребата на метамизол при бременни жени.

Въз основа на публикуваните данни от бременни жени с експозиция на метамизол през първия триместър (n = 568), не са установени тератогенни или ембриотоксични ефекти. В отделни случаи, когато не съществуват други възможности за лечение, прилагането на единични дози метамизол може да се допусне през първия и втория триместър. По принцип не се препоръчва прилагането на метамизол през първия и втория триместър. Употребата по време на третия триместър е свързана с фетотоксичност (бъбречно увреждане и констрикция на дуктус артериозус) и следователно употребата на метамизол е противопоказана по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3). При случайно прилагане на метамизол по време на третия триместър амниотичната течност и дуктус артериозус трябва да се контролират чрез ултразвук и ехокардиография.

Метамизол преминава през плацентарната бариера.

При животни метамизол индуцира репродуктивна токсичност, но не и тератогенност (вж. точка 5.3).

#### *Данни, свързани с парацетамол*

Значително количество данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* са неубедителни.

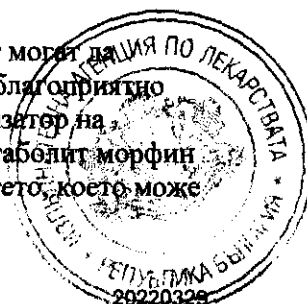
#### Кърмене

Активните вещества преминават в майчиното мляко. Поради това Седалгин-нео не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Седалгин-нео е противопоказан за употреба при жени, които кърмят.

Кодеин не трябва да се използва по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Приложен в нормални терапевтични дози кодеин и неговият активен метаболит могат да повлияят неблагоприятно върху кърмачето. Въпреки това, ако пациентката е свръхбърз метаболит на СYP2D6, в млякото могат да се установят по-високи стойности на активния метаболит морфин и в много редки случаи това води до симптоми на опиоидна токсичност при детето, което може да бъде фатално.



#### *Данни, свързани с метамизол*

Продуктите от разграждането на метамизол преминават в кърмата в значителни количества и не може да се изключи риск за кърмачето. Поради това многократната употреба на метамизол по време на кърмене трябва да се избягва. В случай на еднократно приложение на метамизол, на майките се препоръчва да събират и изхвърлят кърмата в продължение на 48 часа след прилагането на дозата.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Повечето от съставките на Седалгин-нео повлияват централната нервна система, променят сензорно-моторните реакции и затова по време на лечение с този продукт е препоръчително да не се шофира и работи с машини или това да се извършва с повишено внимание.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Обобщение на профила безопасност**

Най-често нежеланите реакции са временни и отзвучават при спиране на лечението.

Тежки кожни нежелани реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани във връзка с лечение с метамизол (вж. точка 4.4).

##### **Списък на нежеланите реакции**

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

С неизвестна честота: агранулоцитоза\*, в много редки случаи хемолитична анемия, тромбоцитопения.

##### *Нарушения на имунната система*

С неизвестна честота: анафилаксия\*, реакции на свръхчувствителност: сърбеж, уртикария, провокиране на бронхоспазъм, диспнея.

##### *Нарушения на метаболизма и храненето*

С неизвестна честота: анорексия

##### *Психични нарушения*

С неизвестна честота: нервност, раздразнителност, развитие на зависимост при продължителна употреба.

##### *Нарушения на нервната система*

С неизвестна честота: сънливост, нарушение на координацията, тремор

##### *Сърдечни нарушения*

С неизвестна честота: палпитации, тахикардия, екстрасистолия.

##### *Съдови нарушения*

С неизвестна честота: хипотония

##### *Стомашно-чревни нарушения*

С неизвестна честота: сухота в устата, епигастрална болка, гадене, повръщане, обстипация или диария



### *Хепатобилиарни нарушения*

С неизвестна честота: лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими (вж. точка 4.4).

### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

С неизвестна честота: сериозни кожни реакции, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

С неизвестна честота: при продължителен прием на високи дози е възможна нефротоксичност (интерстициален нефрит, развитие на бъбречна недостатъчност).

### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

С неизвестна честота: умора

### *Изследвания*

С неизвестна честота: повишение на трансаминазите.

### **Описание на избрани нежелани реакции**

#### **\*Анафилаксия и агранулоцитоза**

Съществува повишен риск от анафилаксия и агранулоцитоза, които могат да се появят на всеки етап от лечението и не са зависими от дневната доза.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

При предозиране могат да се появят някои от следните симптоми: Потискане на централната нервна система изразено със замаяност, сънливост, забавяне на реакциите, потискане на дишането, силна отпадналост до загуба на съзнание, брадикардия, хипотония.

При наблюдаване на някои от симптомите на предозиране е необходимо да се прекрати приема на продукта, да се направи стомашен лаваж и да се назначат активен въглен и симптоматични средства. До излъчване от организма трябва да се поддържа адекватна белодробна вентилация и стабилна хемодинамика.

### Предозиране на парацетамол

#### *Симптоми*

При дози над 7,5 g съществува риск от чернодробно увреждане и потенциална чернодробна недостатъчност и смърт.

#### *Лечение*

Прилагане на антидота N-ацетилцистеин е ефективно и трябва да се започне незабавно, дори и при липса на остра симптоматика.





## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици. Други аналгетици и антипиретици. Анилиди.  
Парацетамол в комбинация с психолептици, АТС код N02BE71

#### Механизъм на действие, фармакодинамични ефекти и клинична ефикасност

Комбиниран продукт с изразено аналгетично и антипиретично и по-слабо седативно действие. Комбинирането на аналгетиците помежду им и с другите лекарствени съставки в продукта от една страна увеличава силата на аналгезията, като включва различни механизми на действие и от друга редуцира нежеланите лекарствени ефекти и намалява опасността от създаване на зависимост поради използване на по-ниски дози в комбинацията.

Парацетамол и метамизол в състава на Седалгин-нео оказват основно аналгетично и антипиретично действие, като инхибират циклооксигеназата в периферията и мозъка и стимулират отделянето на бета-ендорфини, потискат синтеза на ендогенни алгогени; повлияват прага на възбудимост в таламуса и понижават провеждането на болкови екстеро- и интероцептивни импулси в ЦНС, оказват влияние върху хипоталамуса и формирането на ендогенни пирогени. Метамизол притежава и известен спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура на жлъчните и пикочни пътища и върху маточната мускулатура.

Фенобарбитал в малки дози проявява предимно седативно действие. Потенцира действието на аналгетичните съставки.

Кофеин намалява главоболието в резултат на свиване на мозъчните съдове и намаляване на вътримозъчното налягане, преодолява с психостимулиращото си действие седативните и депресивни ефекти на другите съставки. Той улеснява проникването на аналгетиците през кръвно-мозъчната бариера и предпазва от развитие на колапс, като възбужда съдодвигателния център.

Кодеин фосфат оказва централно аналгетично и седативно действие и потенцира аналгетичния ефект на парацетамол и метамизол. Притежава и изразен антитусивен ефект. Кодеин е слаб, централно действащ аналгетик. Кодеин осъществява ефекта си чрез  $\mu$  опиоидните рецептори, въпреки че има нисък афинитет към тези рецептори и аналгетичният му ефект се дължи на трансформирането му до морфин. Доказано е, че кодеин, особено в комбинация с други аналгетици, като парацетамол е ефективен при остра ноцицептивна болка.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Отделните съставки на комбинацията се резорбират бързо и във висока степен в стомашно-чревния тракт.

Метамизол се резорбира бързо, като достига максимална плазмена концентрация на 60-90 мин. След перорално приложение на парацетамол, максимални плазмени концентрации се достигат до 2 часа.

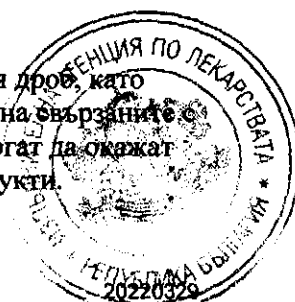
#### Разпределение

Съставките се свързват в незначителна степен с плазмените протеини.

Фенобарбитал, кофеин и метамизол преминават във феталното кръвообращение.

#### Биотрансформация

Отделните съставки претърпяват относително бърз метаболизъм главно в черния дроб, като кофеин, фенобарбитал и в известна степен метамизол играят роля на индуктори на свързаните с цитохром P<sub>450</sub> лекарствено метаболизиращи ензимни системи и в този смисъл могат да оказват ефект относно биотрансформацията и токсичността на редица лекарствени продукти.



Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб, като се образуват глюкурониди и сулфатни съединения.

#### Елиминирание

Съставките се екскретират главно с урината.

Фенобарбитал, кофеин и метамизол се екскретират с майчиното мляко.

Полуживотът на елиминирание на кодеин е 3-4 часа, на кофеин 3-6 часа, на парацетамол е от 1,5 до 3 часа, на метамизол до 10 часа и на фенобарбитал 90 до 100 часа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

LD<sub>50</sub> за метамизол при приложение пер ос е 3,437±0,154 mg/kg т.м.

В опити проведени за субакутна и хронична токсичност в неколнократно по-високи от човешките терапевтични дози метамизол не повлиява поведението, не променя клинично-лабораторните и морфологични данни.

LD<sub>50</sub> за парацетамол при приложение пер ос за мишки е 566-833 mg/kg т.м., а LD<sub>50</sub> за плъхове е 2766-3624 mg/kg т.м. Проведено широкомащабно проучване показва, че парацетамол няма тератогенно действие при жени.

LD<sub>50</sub> за кофеин при перорално приложение на мишки е 350 mg/kg т.м.

Кофеинът, в много по-високи концентрации от тези в лечебните дози и различните напитки предизвиква хромозомни аберации, както в тъканни култури на растителни клетки, така и в клетки на бозайници и върху микроорганизми. Във високи дози у гризачи кофеинът е тератогенен. Данните при хора обаче показват, че кофеинът не е мутагенен. Бременни жени, които поемат дневно повече от 600 mg кофеин страдат повече от спонтанни аборти, мъртво родени и преждевременни раждания.

LD<sub>50</sub> на фенобарбитал при плъхове, пер ос е 660 mg/kg т.м.

Фенобарбитал лесно преминава фето-плацентарната бариера и се натрупва селективно в плацентата, мозъчната и чернодробна тъкан на плода. Поради това може да окаже увреждащо действие върху ембриона и фетуса, което е доказано в редица опити върху различни животински видове.

Изследвания на комбинацията на парацетамол и кодеин чрез Ames тест при салмонела, Vasc тест при дрозофила и Micronucleus тест при костен мозък на мишки не показват мутагенен потенциал.

Няма данни и не са проведени добре контролирани проучвания за токсичност на комбинацията при хора.

Няма данни за канцерогенност на комбинацията и отделните съставки.

#### Парацетамол

Липсват конвенционални проучвания, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза  
Пшенично нишесте  
Повидон



Кросповидон  
Натриев метабисулфит  
Талк  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

По 10 таблетки в блистери от PVC/AL фолио.  
По 1 и по 2 блистера в картонена кутия.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД  
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София  
България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20030050

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21.06.1968 г.  
Дата на последно подновяване: 01.02.2008 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01.04.2022

