

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190627
Разрешение №	BG/MK, MK-58017
Срок на действие №	28-02-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Беналгин Репид 500 mg/50 mg/37,61 mg прах за перорален разтвор
Benalgin Rapid 500 mg/50 mg/37,61 mg powder for oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 500 mg метамизол натрий монохидрат (metamizole sodium monohydrate), 50 mg кофеин (caffeine) и 37,61 mg тиаминов нитрат (thiamine nitrate).

Помощни вещества с известно действие: захароза 1,78 g в една доза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор

Външен вид – бял до почти бял прах с мирис на ягода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Беналгин Репид се прилага при възрастни и юноши над 16 години за краткосрочно лечение на умерено до изразен болков синдром при:

- главоболие, вкл. мигрена и тензионно главоболие;
- възпалителни и дегенеративни заболявания на опорно-двигателния апарат;
- постоперативни състояния;
- заболявания на периферната нервна система (радикулити, плексити, неврити, невралгия, полиневрити, полиневропатии);
- дисменорея.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата се определя от интензитета на болката или повишената температура и от индивидуалната чувствителност към Беналгин Репид. Важно е да се избере най-ниската доза, при която се овладяват болката и повишената температура.

Възрастни и юноши над 16 години:

Препоръчителната доза е 1 саше, която може да се прилага 3-4 пъти дневно през интервали от 6-8 часа.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 6 сашета.

Максимална продължителност на лечебния курс - 3 до 5 дни без консултация с лекар.

Специални популации

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



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

Тъй като скоростта на елиминиране е намалена, когато бъбречната или чернодробната функция е нарушена, многократни високи дози 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.

Продължителност на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за краткосрочно приложение (обикновено 3 – 5 дни). Продължителността на приложение зависи от вида и тежестта на заболяването. При по-продължителна терапия с метамизол се изисква консултация с лекар и редовно мониториране на кръвната картина, вкл. диференциална кръвна картина.

Начин на приложение

Съдържанието на едно саше се разтваря в чаша с достатъчно количество вода, разбърква се добре до получаване на хомогенен разтвор, който се приема през устата. Приема се независимо от времето на хранене.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните или някои от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- Свръхчувствителност към други лекарства от групата на пиразолоните или пиразолидините (феназон, пропиофеназон, фенилбутазон, оксифеназон);
- Анамнестични данни за реакции на свръхчувствителност към аналгетици, антипиретици или НСПВС;
- Тежки бъбречни и чернодробни заболявания;
- Пептична язва и анамнеза за гастроинтестинална хеморагия;
- Анамнестични данни за настояща или установена в миналото кръвна дискразия или потисната функция на костния мозък, особено ако се касае за левкопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, апластична анемия след прием на метамизол, други пиразолони или пиразолидини, НСПВС, цитостатици;
- Генетичен дефицит на глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназа (съществува риск от хемолиза);
- Остра чернодробна порфирия (съществува риск от остър пристъп);
- Трети триместър на бременността.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции от страна на имунната и хемопоетичната система

Приемът на метамизол може да предизвика, макар и в редки случаи, животозастрашаващи нежелани реакции, като анафилактичен шок и агранулоцитоза.

Преди приложението на продукта трябва да бъде снета подробна анамнеза, като при лицата с повишен риск от анафилактични и други имунологични реакции, свързани с приема на аналгетици или НСПВС, лекарството трябва да се прилага след точна оценка на съотношението полза/риск.

При пациентите с анамнеза за анафилактични и други имуно обусловени реакции метамизол (напр. агранулоцитоза и тромбоцитопения) трябва да се има предвид повишеният риск за развитие на такива след прием и на други пиразолони, пиразолидини и на аналегетици от други групи.

Рискът от тежки анафилactoидни реакции е по-висок при:



- пациенти с астма, свързана с прием на аналгетици или при такива с установена непоносимост към аналгетици, проявяваща се с реакции от типа уртикария-ангиоедем;
- пациенти с бронхиална астма, особено придружена с риносинусит и назална полипоза;
- лица, страдащи от хронична уртикария;
- лица с непоносимост към оцветители (напр. тартразин), консерванти (напр. бензоати);
- лица с непоносимост към алкохол (анамнестични данни за поява на сълзене, кихане и интензивно зачервяване на лицето при консумация и на малки количества алкохолни напитки). Такава непоносимост към алкохол може да бъде показател за предишен недиагностициран аналгетично свързан астма-синдром;

При пациенти с повишен риск от анафилактични реакции е необходимо строго мониториране на тези пациенти и евентуално осигуряване на мерки за спешна помощ.

В случай, че се установи клинична симптоматика, суспектна за развитие на агранулоцитоза или тромбоцитопения, приложението на продукта трябва да бъде преустановено незабавно, да се извършат подходящи клинично-лабораторни изследвания и да се предприемат съответни терапевтични мерки.

При пациенти, приемащи антибиотици, клиничните прояви на агранулоцитозата (повишена температура, втрисане, възпалителни и болезнени изменения по лигавицата на устната и носна кухина, гърлото, гениталиите, ануса, влошаване на общото състояние, значително повишени стойности на СУЕ, намален брой или липсващи гранулоцити) могат да бъдат слабо изразени.

При пациенти с неоплазии и подложени на лечение с цитостатици приложението на продукта е необходимо да бъде съпроводено с регулярен контрол на кръвната картина с оглед превенция на агранулоцитоза и тромбоцитопения.

Хипотония, циркулаторен колапс и други нарушения от страна на сърдечно-съдовата система
 Метамизол може да предизвика хипотензивни реакции, които могат да бъдат и дозозависими (вж. точка 4.8.). Вероятността за тяхната поява е по-висока при парентерално приложение на метамизол.

Предшестващата хипотония, дехидратация, хиперпирексия, нестабилна кръвна циркулация и начална циркулаторна недостатъчност (напр. множествена травма, сърдечен инфаркт) изискват повишено внимание и контролиране на състоянието, тъй като рискът от развитие на хипотония след прием на метамизол в тези случаи е по-висок.

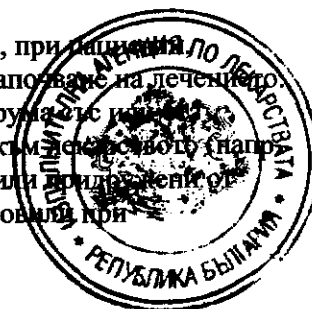
За намаляване на риска от хипотензивни реакции е необходимо да влязат в съображение превантивни мерки, напр. стабилизиране на циркулацията.

Метамизол трябва да бъде използван внимателно и при контролиране на хемодинамичните показатели при пациентите, при които понижението на кръвното налягане трябва да бъде обезателно избегнато, напр. такива с тежки коронарни заболявания или високостепенна стеноза на мозъчните съдове.

Метамизол трябва да се прилага с внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания като тежки ритъмни нарушения, ИБС, особено пресен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност (тези заболявания изискват периодичен лекарски контрол).

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 и 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, метамизол трябва да бъде спряна незабавно и никога не трябва да бъде прилаган отново (вж. точка 4.3).

Други

Продуктът се прилага с внимание при пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция (при възрастни пациенти екскрецията на метамизол от организма може да бъде забавена).

При редовно приемане на обезболяващи продукти, особено такива съдържащи различни лекарствени комбинации, може да настъпи увреждане на бъбреците, в някои случаи до развитие на бъбречна недостатъчност (т.н. аналгетична нефропатия). Продължителното прилагане на продукта при болни с бъбречни увреждания изисква внимание.

При лечение с този продукт е необходимо да се има предвид, че е възможно повлияване на психофизиологичното състояние на пациентите при едновременен прием на алкохол и лекарства, потискащи функцията на ЦНС.

Поради съдържанието на кофеин в лекарството може да се наблюдава безсъние, нервност и повишена диуреза. По тази причина допълнителният прием на кофеин с кафе, шоколад и чай трябва да бъде съобразен с размера на приеманата доза от лекарството.

Необходимо е специално внимание при пациенти, които са тревожни, възбудени, имат тремор, артериална хипертония или страдат от безсъние. Лечението следва да се прекрати, ако се появят palpitations или тахикардия.

Възможно е да се появи или да се влоши налично главоболие след продължително лечение (повече от > 3 месеца) при използване на аналгетици през ден или по-често. Това главоболие не трябва да се лекува с увеличаване на дозата, а е необходимо лечението да се прекрати след консултация с лекар.

При прием на метамизол във високи дози, урината може да се оцвети в червено, поради повишена екскреция на рубазонова киселина.

Кофеин може да повлияе резултатите от тестове с използване на аденозин динуклеотид, поради което това лекарство не трябва да се приема най-малко 12 часа преди теста.



Помощни вещества

Продуктът съдържа 1,78 g захароза в една доза, което трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в саше, т.е може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метамизол

Рискът от развитие на реакции на свръхчувствителност е по-висок при едновременен прием с други аналгетици и антипиретици, НСПВС и лекарства, съдържащи ацетилсалицилова киселина.

Метамизол може да взаимодейства и да доведе до промяна в ефекта на каптоприл и триамтерен.

Може да повиши литиевата токсичност, поради повишаване на литиевите нива в кръвта при едновременен прием.

Съществува риск от потискане на хемопоезата при едновременно приложение с други лекарства с хемотоксично действие, напр. такива съдържащи злато, противоракови продукти, метотрексат, хлорамфеникол и др.

Метамизол може да доведе до повишаване активността на кумариновите антикоагуланти и нискомолекулния хепарин и до удължаване времето на кървене, което налага мониториране на лабораторните показатели на коагулацията.

Едновременната употреба с хлорпромазин може да доведе до риск от тежка хипотермия.

Консумацията на алкохол по време на лечение с метамизол трябва да бъде ограничавана.

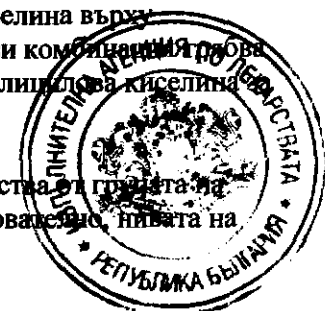
Метамизол може да доведе до повишаване плазмените концентрации на хлорохин. Аналгетичното действие се потенцира от невролептици и транквилизатори, седативни средства и транквилизатори. Трицикличните антидепресанти, пероралните контрацептиви и алопуринол потенцират ефектите на метамизол, поради забавяне на неговата биотрансформация.

Неговите ефекти могат да бъдат намалени от индуктори на микрозомалните чернодробни ензими като барбитурати, фенилбутазон, глутетимид и др.

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.

Метамизол може да понижи ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация при едновременна употреба. Следователно тази комбинация трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи ниски дози ацетилсалицилова киселина за кардиопротекция.

Едновременната употреба на метамизол с перорални антидиабетни средства от групата на сулфанилурейните производни увеличава риска от хипогликемия. Следователно, нивата на



кръвната захар трябва да се наблюдават по-често и при необходимост да се понижи дозата на антидиабетните средства.

Храната може да доведе до незначими промени в кинетиката на активния метаболит 4-метиламиноанпирин (4-МАО), които не са клинично значими.

Едновременното приложение със симпатикомиметици може да предизвика превъзбуждане на ЦНС.

Кофеин

Съдържанието на кофеин в продукта намалява действието на барбитуратите и бензодиазепините.

При комбинирано приемане на определен вид антибактериални средства, като инхибитори на гиразата (хинолони) може да се забави елиминирането на кофеин и неговия метаболит параксантин.

Пероралните контрацептиви понижават чернодробния метаболизъм на кофеин.

Не се препоръчва едновременно приложение със стимуланти на ЦНС, МАО-инхибитори и лекарства или напитки, съдържащи кофеин или метилксантини.

Тиамин

Тиамин може да бъде деактивиран от 5-флуороурацил, тъй като 5-флуороурацил конкурентно инхибира фосфорилирането на тиамин до тиаминов пирозинат.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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).

Кърмене

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

Приложението на Беналгин Репид в обичайните терапевтични дози не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Пред вид някои от възможните нежелани лекарствени реакции (замайване, сънливост, главоболие) продължителният прием може да доведе до намаляване на способността за концентрация на вниманието, поради което при поява на подобна симптоматика е необходимо преустановяване на шофирането и дейностите, свързани с управление на машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила безопасност

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

Следната терминология е била използвана при класифицирането на нежеланите реакции по отношение на тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: преходна левкопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, пурпура, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: алергичен шок или други анафилактични реакции.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: безсъние, световъртеж, повишена възбудимост.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: тахикардия, палпитации.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

С неизвестна честота: бронхоспазъм

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: загуба на апетит, гадене, повръщане, холестаза, иктер.

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: обрив, пруритус, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

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. „Дамяна Груев“ № 8, 1303 София, тел.: + 359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Симптоми: гадене, повръщане, възбуда, безсъние, главоболие, вертиго, тинитус, хематемеза, в по-тежки случаи олигурия до анурия, епилептоформени гърчове, агранулоцитоза, апластична или хемолитична анемия, хеморагична диатеза.



Лечение: общи мерки за намаляване на резорбцията - прилагане на еметиси, промивка на стомаха, активен въглен, лаксативи. При необходимост се прилага симптоматично лечение. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, пиразолони. Метамизол, комбинации, изключващи психолептици, АТС код: N02BB52

Механизъм на действие

Фармакодинамиката на комбинирания продукт Беналгин Рапид се обуславя от фармакодинамичните ефекти на неговите компоненти (метамизол, кофеин, тиамин).

Метамизол предизвиква аналгезия основно от периферен тип, като потиска синтеза на ендогенни алгогени. Повлиява прага на възбудимост в таламуса и провеждането на болкови екстеро- и интероцептивни импулси в ЦНС. Потиска биосинтезата на простагландините, инхибирайки циклооксигеназата.

Счита се, че централно-аналгетичното му действие се дължи на инхибирането на аденилатциклазата или блокиране на инфлуksа на калциеви йони в ноцицепторите. Има данни, че той усилва отделянето на β -ендорфини, атакува процесите на окислителното фосфорилиране в митохондриите, потиска продукцията на хистамин, серотонин, брадикинин и други биологично активни вещества.

Кофеин принадлежи към групата на метилксантините, стимулира ЦНС и представлява конкурентен инхибитор на ензима фосфодиестераза.

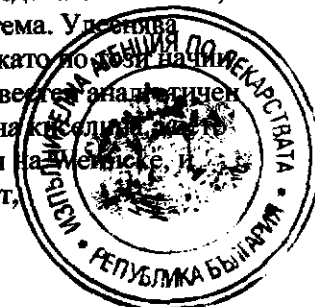
Тиамин (витамин В₁) влиза в състава на редица ензими и представлява основна част от молекулата на кокарбоксилазата, катализираща изгарянето на пирогроздената киселина и улесняваща разграждането на въглехидратите. Чрез фосфорилиране се превръща в активната си форма тиаминов пиродифосфат, който като коензим участва в пентозофосфатния цикъл, декарбоксилирането на алфа-кетокиселините и образуването на ацетил-коензим-А в цикъла на Кребс.

Фармакодинамични ефекти

Метамизол притежава силно изразен аналгетичен и антипиретичен ефект и умерено противовъзпалително действие. В експериментални условия неговите ефекти превишават по сила тези на ацетилсалициловата киселина, индометацин, парацетамол. Метамизол оказва спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура на матката, жлъчката, жлъчните и пикочните пътища.

Основният ефект на кофеин е стимулиране на нервната система. Счита се, че при някои състояния на болка той има и директен аналгетичен ефект. Кофеин потенцира действието на метамизол като улеснява проникването му в мозъчната тъкан. Поради синергичното си действие с аналгетиците, той често се прилага в комбинации с тях.

В нервната система около 90% от тиамин се намира в аксоналните митохондрии, а 10% в аксоналните мембрани. Способствайки за декарбоксилирането на пирогроздената киселина, той оказва благоприятен ефект върху възпалителните процеси в нервната система. Улеснява синтезата на ацетилхолин и инхибира разграждането на холинестеразата, като по този начин подобрява провеждането на нервните импулси. Във високи дози оказва известен аналгетичен ефект. Недостигът на тиамин води до натрупване на млечна и пирогроздена киселина, което може да предизвика полиневрити, заболяването бери-бери, енцефалопатия на Джемиске, синдром на Kotsakoff, полиневропатия, нарушения на сърдечната дейност, гастроинтестинални нарушения (улцерозен колит, хронична диария).



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, метамизол се резорбира бързо и пълно, като веднага напълно се хидролизира до фармакологично активния метаболит 4-метил-амино-антипирин (МАО), бионаличността на който е почти 90%.

Едновременното приложение с храна няма релевантен ефект върху скоростта и степента на резорбция.

След перорален прием на 10 mg кофеин, максимални плазмени концентрации се достигат в интервала между 30 min. и 2^{-ия} час. Времето на полуживот е приблизително 5 часа.

Тиаминовият нитрат се резорбира в дванадесетопръстника. За да се осъществи абсорбцията, фосфатният остатък трябва да се отдели в чревната стена от пирофосфатите, присъстващи там. Процесите на резорбция се реализират чрез свързан с натриевите йони, вторично активен транспорт.

Разпределение

Степента на свързване с плазмените протеини за четирите метаболита на метамизол е както следва: 4-метил-амино-антипирин (МАО) – 57.6%, 4-амино-антипирин (АА) – 47.9%, 4-формил-амино-антипирин (ФАО) – 17.8%, 4-ацетил-амино-антипирин (ААА) – 14.2%.

Кофеин достига много бързо до мозъчните структури. Нивата в цереброспиналната течност са подобни на тези в плазмата. При деца не се установява свързване с плазмените протеини, докато при възрастни степента на свързване е около 36%. Преминава през плацентата и се излъчва в майчиното мляко.

Тиамин се разпределя равномерно в организма. Свързва се в значима степен с плазмените протеини (90 – 94%).

Биотрансформация

Клиничната ефективност се дължи основно на МАО, който впоследствие се метаболизира в черния дроб до ФАО и АА. АА от своя страна се подлага на ацетилиране в резултат на което се образува ААА.

Биотрансформацията на кофеин се извършва в черния дроб чрез окисление и деметилиране.

Тиамин се фосфорилира в черния дроб, където претърпява повторна резорбция, тъй като се излъчва и през жлъчните пътища.

Елиминиране

Всичките четири метаболита на метамизол се намират в цереброспиналната течност и се екскретират с майчиното мляко. Метаболитите се излъчват основно с урината, като за ФАО и ААА този показател е около 60%.

Кофеин се екскретира с урината под формата на различни ксантинови деривати.

Тиамин се екскретира с урината в непроменен вид или във вид на неактивни метаболити. Плазменият полуживот е 24 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Средната летална доза на метамизол, въведен интраперитонеално е 3,437 mg/kg. А след перорално приложение - над 5000 mg/kg. Сравнен с ацетилсалициловата киселина метамизол е много по-малко токсичен.



Данните от изследвания, проведени за определяне на неговата подостра и хронична токсичност, с неколкосткратно по-високи дози от тези прилагани в терапевтичната практика, показват, че метамизол не води до промяна в поведението на опитните животни, както и до някои клинично-лабораторните и морфологични промени.

Метамизол, приложен в експериментални условия и в дози, близки до терапевтичните при хора, не проявява ембриотоксично и тератогенно действие.

Кофеин нарушава хромозомното развитие в растителни клетки и клетъчни култури от бозайници. В клетъчни култури проявява и мутагенна активност, като вероятно се намесва в процесите на ДНК синтеза. Преминава през плацентата и достига у плода същите концентрации, както в майчиния организъм. При превишаване на дозата са докладвани спонтанни аборти, мъртвораждания или преждевременно раждане. Във високи дози, прилаган в експериментални условия е показал тератогенен потенциал.

Тиамин е практически нетоксичен, няма данни за негативни ефекти върху репродукцията.

Няма данни за потенциране на токсичните ефекти между метамизол, кофеин и тиамин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Захароза
Полоксамер 188
Натриев цикламат
Захарин натрий
Аромат на ягода (смес на ароматни вещества и глюкоза)
Колоиден безводен силициев диоксид,

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прах за перорален разтвор 2,5 g в саше от хартия/алуминий/полиетилен.
Една опаковка съдържа 10 броя сашета.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Reg. № 20190127

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

Дата на първо разрешаване: 16.05.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.02.2022

