

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Паракофдал таблетки
Paracofdal tablets

ОТДЕЛЕНИЕ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Формат на характеристиката на продукта - Приложение 1	
Код на Рег. №	20010271
Съединение №	BG/14746-58278
14-03-2022	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активни вещества: метамизол натрий (metamizole sodium) 300 mg, парацетамол (paracetamol) 200 mg, кофеин (caffeine) 30 mg, кодеинов фосфат (codeine phosphate) 20 mg.

Помощни вещества с известно действие: пшенично нишесте, лактоза монохидрат.
Всяка таблетка съдържа 24,8 mg пшенично нишесте и 30 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, плоски таблетки, с фасета и черта от едната страна, диаметър 13 mm, бели до почти бели. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За облекчаване на слаба до средно изразена болка (главоболие, постоперативни състояния, зъбобол, невралгии и неврити, болезнена менструация), понижаване на висока температура и успокояване на суха кашлица.

Паракофдал се прилага при пациенти на възраст над 14 години за облекчаване на остра, средно изразена болка, за която се счита, че не се облекчава от други аналгетици като парацетамол или ибупрофен (самостоятелно).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

По 1 таблетка 3 пъти дневно. Максимална дневна доза 3 таблетки.

Педиатрична популация

Деца на възраст от 14 до 18 години

По 1 таблетка 3 пъти дневно. Максимална дневна доза 3 таблетки.

Паракофдал не трябва да се използва при деца под 14 годишна възраст поради наличието на кодеин в състава и възможен риск от опиоидна токсичност в резултат на вариабилния и непредвидим метаболизъм на кодеин до морфин (вж. точка 4.4).

Деца под 14-годишна възраст

Безопасността и ефективността на Паракофдал при деца под 14-годишна възраст поради което употребата му при деца под 14 години не се препоръчва.



Специални популации

Популация в старческа възраст, изтощени пациенти и пациенти с намален креатининов 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.

Начин на приложение

Таблетките се приемат с вода след хранене.

Лечението с Паракофдал не трябва да продължава повече от 3 последователни дни. Употребата му за по-продължителен период от време е възможна само след консултация с лекуващия лекар.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или някоя от помощните вещества на Паракофдал изброени в точка 6.1;
- Тежки бъбречни и/или чернодробни заболявания;
- Нарушения на сърдечния ритъм;
- Нарушения на хемопоетичната система;
- Язвена болест на стомаха и дванадесетопръстника;
- Тежко главоболие с повръщане;
- Остра чернодробна порфирия;
- Глюкозо-6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност;
- Бременност и кърмене;
- Деца под 14-годишна възраст;
- При всички педиатрични пациенти (на възраст 0-18 години), които се подлагат на тонзилектомия и/или аденоидектомия по повод на синдром на обструктивна сънна апнея, поради повишен риск от развитие на сериозни и животозастрашаващи нежелани реакции (вж. точка 4.4);
- При пациенти, за които е известно, че са свръхбързи метаболитатори на CYP2D6 (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В състава на лекарствения продукт е включен кодеин (опиоиден аналгетик), който макар и в по-слаба степен от другите представители на тази група, може да предизвика лекарствена зависимост. Употребата на Паракофдал трябва да се избягва при лица с данни за лекарствена зависимост, а продължителността на непрекъснатото лечение да не превишава 2-3 дни.

Кодеин се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6 в морфин, негов активен метаболит. Ако даден пациент има дефицит или пълна липса на този ензим, няма да бъде постигнат адекватен обезболяващ ефект. Изчисленията показват, че до 7% от европейската популация може да имат този дефицит. Ако пациентът е екстензивен или свръхбърз метаболитатор обаче, съществува повишен риск от развитие на нежелани лекарствени реакции с опиоидна токсичност, дори при обичайно предписваните дози. Тези пациенти превръщат кодеина в морфин бързо, което води до по-високи от очакваните серумни нива на морфин.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повръщане, дишане, свити зеници, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи това може да включва симптоми на потискане на циркулацията и дишането, които могат да бъдат животозастрашаващи и много рядко фатални.



Оценка на разпространението на свръхбързи метаболизатори сред различни популации са обобщени по-долу:

Популация	Разпространение%
Африканци/Етиопци	29%
Афроамериканци	3,4% до 6,5%
Азиатци	1,2% до 2%
Бели	3,6% до 6,5%
Гърци	6,0%
Унгарци	1,9%
Северноевропейци	1% до 2%

Следоперативна употреба при деца

В публикуваната литература са съобщени случаи, в които даваният следоперативно кодеин при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия по повод на обструктивна сънна апнея е довел до редки, но животозастрашаващи нежелани реакции, включително смърт (вж. също точка 4.3). Всички деца са получавали дози кодеин в подходящия дозов диапазон. Има данни, че тези деца са били или свръхбързи, или екстензивни метаболизатори по отношение на тяхната способност да метаболизират кодеин до морфин.

Деца с компрометирана дихателна функция

Кодеин не се препоръчва за употреба при деца, чиято дихателна функция може да бъде компрометирана, включително с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или на белите дробове, с множествена травма или тежки хирургични процедури. Тези фактори могат да влошат симптомите на токсичност на морфина.

- Паракофдал трябва да се прилага с внимание при пациенти, страдащи от алергични заболявания, при данни за свръхчувствителност към храни и медикаменти, пациенти с аспиринова астма поради повишен риск от алергични реакции и астматични пристъпи.
 - Паракофдал трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с черепно-мозъчни травми, повишено интракраниално налягане, пациенти в напреднала възраст, изтощени пациенти, хипотиреоидизъм, болест на Адисон, хипертрофия на простатата или стриктура на уретрата.
 - При пациенти с коремни оплаквания приемането на продукта може да замъгли клиничната картина на остър корем.
 - Поради съдържанието на кофеин в продукта може да се наблюдават безсъние, нервност. По тази причина допълнителният прием на кофеин с кафе или чай трябва да бъде съобразен.
 - Приемането му при остри бактериални инфекции може да потисне такива симптоми, като температура и болка и по този начин да затрудни диагнозата.
 - Да не се прилагат други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, за да се предотврати евентуално предозиране и явления на интоксикация.
 - Паракофдал се прилага с внимание при хроничен алкохолизъм поради риск от токсични ефекти върху черния дроб.
 - 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 автоимунен 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 имуно-алергичен 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).

- При провеждане на медицински тестове се препоръчва спиране приема на Паракофдал 3-4 дни преди тестването.

- Поради съдържанието на парацетамол в продукта може да се повлияят лабораторните резултати от изследването на кръвната захар и пикочната киселина.

- Кодеин повишава серумните нива на амилазата.

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

- Пшеничното нишесте в това лекарство съдържа само много малки количества глютен, счита се, че не съдържа глютен и е малко вероятно да предизвика проблеми, ако имате цьолиакия (непоносимост към глютен). Една таблетка съдържа не повече от 2,48 микрограма глютен. Ако пациента има алергия към пшеница (състояние, различно от цьолиакия), не трябва да приема това лекарство.

- Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Антиацидните лекарствени продукти могат да забавят резорбцията на Паракофдал.

- Едновременното приложение с метоклопрамид и домперидон може да ускори резорбцията на парацетамол.

- Фенотиазиновите производни предизвикват хипотермия и едновременното им приемане с Паракофдал може да доведе до засилването ѝ.

- Хроничната употреба на алкохол може да повиши хепатотоксичността на влизания в състава на Паракофдал парацетамол.

- Циметидин намалява клирънса на токсичния метаболит на парацетамол.

- Едновременното приложение с алкохол или лекарства - ензимни индуктори, като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, сулфинпразон, рифампицин, изониазид може да предизвика тежки чернодробни увреждания.

- Продължителното редовно приемане на парацетамол може да усилва антикоагулантния ефект на кумариновите антикоагуланти и да повиши риска от кръвене при едновременното им приложение.

- Паракофдал не трябва да се приема с алкохол и лекарства, потискащи ЦНС (наркотични аналгетици, общи анестетици, седативни и хипнотици), поради засилване на депресивните ефекти върху ЦНС.

- Метамизол индуцира чернодробните ензими и понижава активността на кумариновите антикоагуланти.

- Хлорамфеникол и други миелотоксични лекарства засилват токсичните ефекти на метамизол върху хемопоезата.

- Антихолинергични лекарства, приети едновременно с кодеин, могат да доведат до засилване на потискащия ефект на кодеин върху перисталтиката.



- При едновременен прием метамизол може да намали ефекта на ацетилсалициловата киселина върху тромбоцитната агрегация. Следователно, тази комбинация трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи ниска доза аспирин за кардиопротекция.
- Фармакокинетично взаимодействие – индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими. 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.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва приемането на Паракофдал по време на бременност. Кодеин преминава през плацентарната бариера. Употребата му във високи дози и непосредствено преди термина, може да причини потискане на дишането на новороденото.

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).

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. Ако е необходимо от клинична гледна точка, парацетамол може да се прилага по време на бременност, но трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време и с възможно най-ниската честота.

Кърмене

Всички съставки на Паракофдал се секретират в млякото в ниски концентрации, включително кодеин и неговият активен метаболит, но е малко вероятно да повлияят неблагоприятно на кърмачето. Въпреки това, ако пациентът е свръхбърз метаболизатор на CYP2D6, по-високи нива на активния метаболит морфин могат да преминат в кърмата и в много редки случаи да доведат до симптоми на опиоидна токсичност при кърмачето, която може да бъде фатална. Не трябва да се приема Паракофдал по време на кърмене или кърменето трябва да се спре при необходимост от лечение с него.

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, 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

Паракофдал може да причини замайване и сънливост или повишена нервна възбуда, поради което не се препоръчва приемането му от шофьори и лица, работещи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по система орган-клас.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

анемия, тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза.

Нарушения на имунната система:

реакции на свръхчувствителност, които могат да включват сърбеж, уртикария, отоци (генерализирани или локални), еритема, ангиоедем, вазомоторни нарушения, бронхоспазъм, диспнея при пациенти с повишена чувствителност към ацетилсалицилова киселина и други НСПВС, алергичен шок.

Психични нарушения:

лекарствена зависимост при продължителна употреба на високи дози.

Нарушения на нервната система:

световъртеж, сънливост, задълбочаване на главоболието при продължителна употреба, нервност, безпокойство, раздразнителност, безсъние.

Сърдечни нарушения:

палпитации, тахикардия, цианоза.

Съдови нарушения:

хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

респираторна депресия.

Стомашно-чревни нарушения:

гадене, повръщане, коремни болки, диария, сухота в устата, запек, диспепсия, в редки случаи улцерации и кървене.

Хепато-билиарни нарушения:

лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими с неизвестна честота (вж. точка 4.4); остър панкреатит при пациенти след холецистектомия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

зачервяване на кожата, изпотяване.

С неизвестна честота: лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

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 лечението с метамизол (вж. точка 4.4).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

нарушение на бъбречната функция (аналгетична нефропатия) при прилагане на високи дози продължително време.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарственния 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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Първите симптоми на предозиране с парацетамол са гадене, повръщане, коремни болки, обриви и сърбеж, нервна възбуда и безсъние, треперене на пръстите и сърцебиене. Могат да се наблюдават кръв в урината и изпражненията, петехии, разязвяване на устната лигавица, бъбречна болка и намаляване количеството на урината, зачервяване на кожата и сърбеж, лесна уморяемост, температура. Треска и възпалено гърло се появяват 2-4 дни след приемане на свръхдозата, поради което при съмнение за предозиране лечението трябва да започне веднага.

Симптомите на предозиране с метамизол са следните: гадене, повръщане, мелена и хематемеза, обриви и алергичен шок, виене на свят, шум в ушите, клонично-тонични гърчове, агранулоцитоза, апластична или хемолитична анемия, хеморагична диатеза.

Предозирането с кодеин се проявява с поява на точковидни зеници, респираторна депресия, гърчове и загуба на съзнание.

Симптомите на предозиране с кофеин са: повишена нервна възбуда, безсъние, главоболие.

Лечение

При първите симптоми на предозиране е необходимо започване на незабавно специализирано лечение.

За да се намали резорбцията на лекарството трябва незабавно да се предизвика повръщане, ако пациента е в съзнание. След изпразване на стомаха трябва да се даде перорално активен въглен. Хипотонията обикновено се повлиява чрез вливане на течности. Прилагат се съдосвиващи средства при индикации за това. Осигурява се адекватна респираторна вентилация. При тежки случаи на интоксикация се предприема перитонеална диализа или хемодиализа. При хипопротромбинемия, следствие на предозиране с парацетамол, се прилага витамин К интравенозно. Ако приетата доза на парацетамол е по-висока от 140 mg/kg, трябва да се лекува с ацетилцистеин колкото е възможно по-скоро. Метхемоглобинемията (над 30%) се третира с метиленово синьо – бавно венозно.

При тежка респираторна и кардиоваскуларна депресия парентерално се прилага налоксон (0,4 - 2 mg интравенозно през 2-3 минути, но максимум 10 mg, или 2 mg налоксон в 500 ml 5% декстроза под формата на венозна инфузия), за да предотврати респираторната депресия и кома в резултат на предозиране с кодеин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

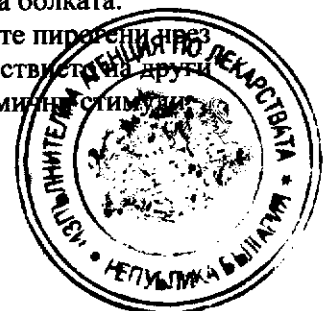
Комбинираният лекарствен продукт Паракофдал съчетава периферното аналгетично действие на парацетамол и метамизол с централния аналгетичен ефект на кодеин.

Кофеин потенцира аналгетичното действие на парацетамол, метамизол и кодеин с около 40%, което позволява да се намали тяхната доза и повиши ефективността им, както и подобрява тяхната резорбция. Предизвиква краниална вазоконстрикция.

Аналгетичното действие на парацетамол е директно, чрез повлияване прага на болката.

Антипиретичното му действие се дължи на блокиране ефектите на ендогенните пирогени чрез обратимо инхибиране на циклооксигеназата или блокиране синтеза и/или действието на други субстанции, които сенситизират болковите рецептори към механични или химични стимули.

Парацетамол не притежава периферна противовъзпалителна активност.



Метамизол е аналгетик от групата на пиразолоните. Механизмът на действие е инхибиране на циклооксигеназата, потенциране освобождаването на бета-ендорфини и понижаване нивото на ендогенните пирогени.

Кодеин е централно действащ слаб опиоиден аналгетик, чийто ефект се проявява 2 часа след приемане на дозата и продължава 4-6 часа. Упражнява ефекта си чрез μ -опиоидните рецептори, въпреки че самият той притежава слаб афинитет към тези рецептори, и неговият обезболяващ ефект се дължи на превръщането му в морфин. За кодеин, особено в комбинация с други аналгетици като парацетамол, е доказано, че е ефективен при остра ноцицептивна болка.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Парацетамол бързо и напълно се резорбира в стомашно-чревния тракт след перорална употреба. Максимални плазмени концентрации се достигат след 30-60 минути.

Метамизол бързо и напълно се резорбира в стомашно-чревния тракт след перорална употреба. 50% от максималната серумна концентрация се открива 30 минути след приетата доза.

Кодеин бързо и напълно се резорбира в стомашно-чревния тракт след перорална употреба.

Максимални плазмени концентрации се достигат 1 час след приемане на еднократна доза.

Кофеин бързо и напълно се резорбира в стомашно-чревния тракт след перорална употреба.

Максимални плазмени концентрации се достигат около 50-75 минути след приемането му перорално.

Разпределение

Парацетамол се свързва с плазмените протеини до 25%. Метамизол се свързва частично с плазмените протеини. Кодеин се разпределя бързо в тъканите, главно в паренхимните органи (черен дроб, слезка и бъбреци). Преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариера и се секретира с млякото. Не се свързва с плазмените протеини и плазмената концентрация не корелира с концентрациите в мозъка и аналгетичния ефект.

Кофеин се разпределя бързо във всички тъкани и органи и преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариера. Секретира се в млякото. Около 17% се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Парацетамол се метаболизира в черния дроб в 90-95% чрез глюкоронидация и сулфатна конюгация.

Метамизол се метаболизира в черния дроб до активни метаболити. Степента на биотрансформация се влияе от генетично детерминирания тип на ацетилиране.

Кодеин се метаболизира в черния дроб. Около 10% от приетия кодеин се метаболизира до морфин.

Елиминиране

В терапевтични дози 85% от перорално приетата доза парацетамол се екскретира за 24 часа през бъбреците, като 94% се екскретира като глутатион конюгати, 2% като други конюгати и непроменено лекарство. Времето на полуживот на парацетамол е 1-3 часа, но значително се удължава при чернодробни и бъбречни заболявания.

Метамизол се екскретира чрез бъбреците, като само 3% от излъченото количество е в непроменен вид. Времето на полуживот на кодеин е 2,9-3,5 часа. До 90% от перорално приетата доза до 24 часа се екскретира чрез бъбреците под формата на свободен и глюкоронид конюгиран кодеин (70%), свободен и конюгиран норкодеин (10%), свободен и конюгиран морфин (10%), норморфин (4%), хидрокодон (1%). Останалата част от дозата се екскретира с фекалиите.

Времето на полуживот на кофеин е 3-4 часа, но достига 80 часа при кърмачета при постъпването на кофеин с млякото. Частично се метаболизира в черния дроб и се екскретира с урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни при парацетамол не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност. Метамизол може да бъде отнесен към слабо токсичните вещества. При интравенозно приложение средната летална доза за мишки е 2 389 mg/kg, а за зайци 1 300 mg/kg.



При изследване на субхроничната и хронична токсичност не се установяват клинични и биохимични нарушения.

Няма данни за тератогенно, канцерогенно или мутагенно действие.

Кодеин няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци, приложен по време на органогенезата в доза 5-120 mg/kg. Във високата доза предизвиква резорбция на ембриона по време на имплантацията. В доза 100 mg/kg, приложен на бременни мишки, кодеин предизвиква забавена осификация на плода. LD₅₀ на кодеин, приложен подкожно на мишки, е 300 mg/kg.

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

Лактоза монохидрат

Повидон

Пшенично нишесте

Натрий нишесте гликолат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Талк

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио. По 1 или 2 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



20010271

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

06.03.2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2022

