

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИГРЕНОЛ таблетки

MIGRENOL tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества в една таблетка:

Парацетамол (Paracetamol)	300 mg
Метамизол натрий (Metamizole sodium)	150 mg
Кофеин (Caffeine)	50 mg
Фенобарбитал (Phenobarbital)	15 mg
Кодеин фосфат (Codeine phosphate)	10 mg

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели кръгли плоски таблетки с гладка повърхност, с фасета и делителна черта от едната страна; диаметър 13 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

МИГРЕНОЛ се прилага при възрастни за краткосрочно симптоматично лечение на трудно повлияващ се от монотерапия болков синдром при:

- Главоболие, мигрена, зъбобол;
- Постоперативни и посттравматични състояния;
- Изгаряния;
- Неврити, невралгии;
- Остри ставни и мускулни болки.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Дозата се определя от интензитета на болката и от индивидуалната чувствителност към МИГРЕНОЛ. Важно е да се избере най-ниската доза, при която се овладява болката.

Обичайно се приема по 1 таблетка, 3 – 4 пъти дневно.

Максимална еднократна доза – 2 таблетки; максимална дневна доза – 6 таблетки.

Максималната дневна доза кодеин не трябва да бъде по-голяма от 240 mg.

#### Педиатрична популация

Продуктът не е подходящ за деца.

#### Специални популации

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	20210157
Разрешение № .....	B6/MKMK-5983
Одобрение № .....	10.06.2021



*Лица 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 и 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

Продължителността на приема зависи от вида и тежестта на заболяването, но е препоръчително краткосрочно приложение на продукта. Продължителността на лечението трябва да се ограничи до 3 дни и ако не се постигне ефективно облекчаване на болката, пациентите/болногледачите трябва да бъдат посъветвани да потърсят мнението на лекар.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за приложение през устата. Таблетките се приемат с вода след хранене.

#### **4.3. Противопоказания**

- свръхчувствителност към активните или някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- свръхчувствителност към други лекарства от групата на пиразолоните или пиразолидините (феназон, пропифеназон, фенилбутазон, оксифеназон);
- анамнестични данни за реакции на свръхчувствителност към аналгетици, антипиретици или НСПВС;
- тежки бъбречни и чернодробни заболявания;
- пептична язва и анамнеза за гастро-интестинална хеморагия;
- дихателна депресия;
- анамнестични данни за настоящи или установени в миналото кръвна дискразия или депресия на костния мозък, особено ако се касае за левкопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, апластична анемия след прием на метамизол, други пиразолони или пиразолидини, НСПВС;
- нарушена миелоидна функция (напр. след лечение с цитостатици) или заболявания на хемопоетичната система;
- генетичен дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа (съществува риск от хемолиза);
- остра чернодробна порфирия (съществува риск от остър пристъп);
- свръхбързи метаболизатори на CYP2D6;
- анамнеза за злоупотреба с опиати, анксиолитици и седативи;
- кърмене;
- бременност;
- деца.

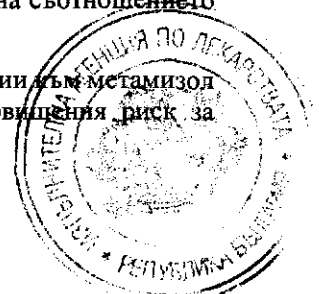
#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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 следва да се прилага при точна оценка на съотношението полза/риск.

При пациенти с анамнеза за анафилактични и други имунно обусловени реакции към метамизол (напр. агранулоцитоза и тромбоцитопения) трябва да се има пред вид повишеният риск за



развитие на такива след прием на други пиразолони, пиразолидини или аналгетици от други групи.

Рискът от тежки анафилактични реакции е по-висок при:

- пациенти с астма, свързана с прием на аналгетици или при такива с известна 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 съзотечение, 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 лица и евентуално осигуряване на мерки за спешна помощ. Приложението на продукта трябва да бъде прекратено незабавно при наличие на симптоми на анафилаксия (внезапно настъпила тежка алергична реакция с кожни обриви, задух, гастро-интестинални и кардиоваскуларни оплаквания).

В случай, че се установи клинична симптоматика, суспектна за развитие на агранулоцитоза или тромбоцитопения, приложението на продукта трябва да бъде преустановено незабавно, необходимо е 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 доза-зависими (вижте т. 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 хипотензия след прием на метамизол в тези случаи е по-висок.

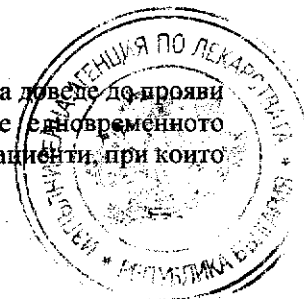
За намаляване на риска от хипотензивни реакции е необходимо да влязат в съображение превантивни мерки, напр. стабилизиране на циркулацията.

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 ритмни нарушения, ИБС, особено пресен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност (тези заболявания изискват периодичен лекарски контрол).

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

Едновременната употреба на кодеин и седативи, като бензодиазепини, може да доведе до прояви на седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното назначаване на седативни средства трябва да бъде отнесено единствено към пациенти, при които



няма възможност за алтернативно лечение. При едновременно приложение на това лекарство, поради съдържащият се в него кодеин, със седативни средства, е необходимо да бъде използвана най-ниската ефективна доза и продължителността на приема да бъде възможно най-кратка.

Необходим е мониторинг за поява на признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. Пациентите и грижещите се за тях следва да бъдат детайлно информирани за проявите на тези симптоми (вж. точка 4.5).

#### Метаболизъм на CYP2D6

Кодеин се метаболизира от чернодробните ензими, свързани с CYP2D6 до активния метаболит морфин. При тази група пациенти не може да бъде постигната адекватна аналгезия, ако е налице дефицит или пълна липса на този ензим. Данните сочат, че при Кавказката популация при 7% от хората може да съществува такъв дефицит. Ако пациентът е екстензивен или свръхбърз метаболитатор съществува повишен риск от развитие на нежелани реакции като последица на опиоидна токсичност, дори при използване на обичайните дози. Тези пациенти превръщат бързо кодеин в морфин, което води до по-високи от очакваните плазмени концентрации на морфин.

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

Прогнозите за разпространението на свръхбързите метаболитатори в различните популации са както следва:

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

#### Други

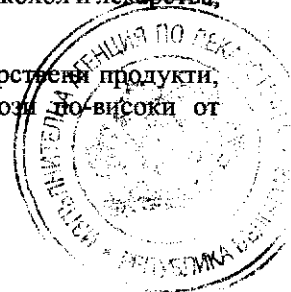
Съобщавани са случаи на животозастрашаващи кожни реакции като Stevens-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) при употреба на метамизол. Ако се развие прогресивен обрив, често съчетан с мехури или лигавични лезии, лечението с метамизол трябва да се спре и повече да не се възобновява. Пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите на тези животозастрашаващи кожни реакции и да бъдат проследявани за такива при по-продължително лечение.

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 пред вид, че е възможно повлияване на психофизиологичното състояние на пациентите при едновременен прием на алкохол и лекарства, потискащи функцията на ЦНС.

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, поради риск от предозиране. При прием на дози по-високи от



препоръчаните, съществува риск от сериозно чернодробно увреждане. Лечение с прилагането на антидот трябва да започне незабавно (вж. точка 4.9).

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 палпитации или тахикардия.

Внимание изискват пациентите, чието състояние може да бъде влошено от приема на опиоидни лекарствени продукти. Това се отнася особено за лицата над 60 години, които са особено чувствителни към въздействието на такива лекарствени продукти върху ЦНС и гастроинтестиналния тракт – пациенти, приемащи едновременно лекарства с потискащо ЦНС действие, такива с хипертрофия на простатата и възпалителни и обструктивни чревни заболявания, тежка хронична констипация, пациенти с бронхо-обструктивни заболявания и дихателна недостатъчност.

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 продължителен прием на това лекарство е възможно да се развие зависимост и толеранс към съдържащият се в него кодеин.

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 или диниридамол, поради което това лекарство не трябва да се приема най-малко 12 часа преди теста.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство, поради това, че съдържа лактоза монохидрат като помощно вещество.

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

Едновременното приложение на МИГРЕНОЛ с други лекарства, трябва да бъде избягвано или максимално ограничавано, поради това, че активните вещества могат да променят или повлияят биотрансформацията на редица лекарствени продукти.

##### Метамизол

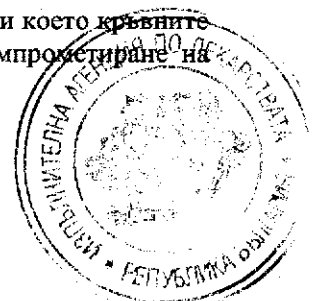
Рискът от развитие на реакции на свръхчувствителност е по-висок при едновременен прием с други аналгетици и антипиретици, НСПВС и лекарства, съдържащи ацетилсалицилова киселина.

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 понижи плазмените концентрации на циклоспорин, поради което кръвните нива на последния трябва да бъдат проследявани с оглед избягване на компрометиране на резултата от органа трансплантация.



Метамизол може да доведе до повишаване активността на кумариновите антикоагуланти и нискомолекулния хепарин и до удължаване времето на кръвене, 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 хлороквин.

Аналгетичното действие се потенцира от невролептици и транквилизатори, седативни средства и транквилизатори. Трицикличните антидепресанти, оралните 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 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.

Метамизол може да понижи нивата на бупропион в кръвта; необходимо е повишено внимание при едновременното им приложение.

Едновременната употреба на метамизол с перорални антидиабетни средства от групата на сулфонилурейните производни увеличава риск от хипогликемия. Следователно, нивата на кръвната захар трябва да се наблюдават по-често и при необходимост да се намали 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.

#### Парацетамол

Едновременното приложение с аминофеназон може да доведе до потенциране на фармакологичните ефекти на двата продукта и повишаване на тяхната токсичност.

Парацетамол потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти.

Парацетамол като индуктор на микрозомалните чернодробни ензими може да намали ефектите на лекарствени продукти, които се подлагат на интензивна чернодробна биотрансформация.

Оралните контрацептивни средства, индуцират глюкуронидното и сулфатното му конюгиране и отслабват неговите ефекти.

Рифампицин по аналогичен механизъм води до намаляване на аналгетичната му активност.

Циметидин намалява токсичността на парацетамол и засилва аналгезията.

Парацетамол удължава плазменния полуживот на хлорамфеникол по пътя на конкурентивно потискане на неговия метаболизъм и повишава риска от миелотоксични ефекти.

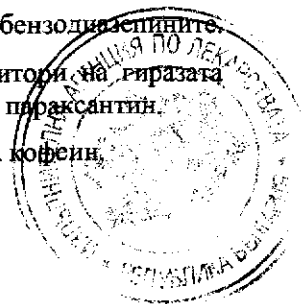
Едновременното приложение с алкохол и хепатотоксични лекарства повишава риска от чернодробно увреждане, поради натрупване на хепатотоксичното действие и повишеното образуване на хепатотоксичен метаболит на парацетамол вследствие на ензимна индукция.

#### Кофеин

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

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

Оралните контрацептивни средства понижават чернодробния метаболизъм на кофеин.



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

#### Кодеин

Усилва централното депресивно действие на алкохол, барбитурати, бензодиазепини, сънотворни и седативни средства.

Употребата на МАО-инхибитори или трициклически антидепресанти едновременно с кодеин може да доведе до потенциране на ефектите им.

Едновременното приложение на кодеин с антихолинергични средства може да предизвика развитие на паралитичен илеус.

При едновременно приложение на опиоиди със седативни средства като бензодиазепини или сродни лекарства се повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради активно потискане на ЦНС. Дозировката и съпътстващата употреба трябва да бъдат ограничавани възможно в най-голяма степен (вж. точка 4.4).

#### Фенобарбитал

Понижава плазмените концентрации на дикумарол и антикоагулантната му активност, ускорява като ензимен индуктор метаболизма на гризеуфулвин, хинидин, доксициклин, естрогени, в някои случаи на фенитоин и карбамазепин.

Депресивният 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**

#### Фертилитет

Няма данни за нарушения на фертилитета.

#### Бременност

МИГРЕНОЛ е противопоказан за приложение по време на бременността (вж. точка 4.3).

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.

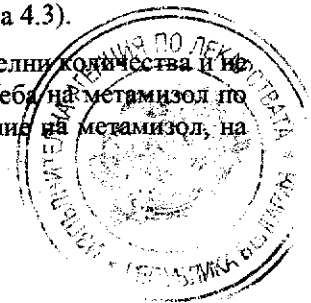
При животни метамизол индуцира репродуктивна токсичност, но не и тератогенност (вж. точка 5.3).

Има данни, че фенобарбитал повишава честотата на вродените аномалии при бременни жени, приемали фенобарбитал.

#### Кърмене

МИГРЕНОЛ е противопоказан за приложение при кърмещи жени (вж. точка 4.3).

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.

Кофеин и неговите метаболити се излъчват с майчиното мляко, като последните могат да доведат до промени (нервност, безсъние) в поведението на кърмачето.

Кодеин приложен в терапевтични дози и неговият активен метаболит могат да преминат в кърмата в много малки количества и е малко вероятно да окажат неблагоприятно влияние върху кърмачето. Въпреки това, ако се касае за пациентка, която е свръхбърз метаболитатор на CYP2D6, в майчината кърма могат да се установят по-високи стойности на морфин и в много редки случаи това води до симптоми на опиоидна токсичност при детето, което може да бъде фатално.

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

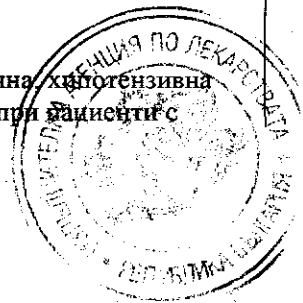
Приложението на МИГРЕНОЛ повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Повечето от включените в състава му активни вещества повлияват ЦНС, променят сензомоторните реакции, поради което по време на приема на 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

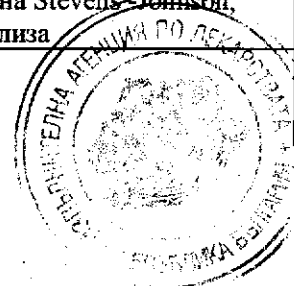
Следната терминология е била използвана при класифицирането на нежеланите реакции по отношение на тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с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

Метамизол	
MedDRA SOC/Честота	Нежелана лекарствена реакция
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u> Редки Много редки	Левкопения Агранулоцитоза, тромбоцитопения Обикновено се касае за имунологично обусловени реакции. Те могат да се развият и при пациенти, при които при предишно използване на метамизол не са наблюдавани подобни усложнения. Рискът нараства в отделни случаи при прием на метамизол над 7 дни. Незабавното прекратяване приема на лекарството е задължително в тези случаи и не следва да бъде отлагано до получаване на резултатите от лабораторните изследвания от гледна точка избягване на неочаквано влошаване на общото състояние.
<u>Нарушения на имунната система</u> Редки Много редки  С неизвестна честота	Анафилактични и анафилактоидни реакции Аналгетична астма, ангиоедем, диспнея, бронхоспазъм, астматичен пристъп, аритмия, хипотония Анафилактичен шок
<u>Сърдечни нарушения</u> Нечести	Хипотония Значима, в някои случаи критична хипотензивна реакция може да се наблюдава при пациенти с



С неизвестна честота	изразена хиперпирексия, без клинични признаци на свръхчувствителност. Тахикардия, палпитации
<b><u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u></b> Нечести Редки	Обрив, сърбеж Макуло-папулозен екзантем, уртикария, сърбеж, еритема, пурпура
Много редки С неизвестна честота	Синдром на Steven's-Johnson, синдром на Lyell, токсична епидермална некролиза Прекомерно изпотяване
<b><u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u></b> Много редки	Остри нарушения на бъбречната функция (протеинурия, олигурия, анурия до остра бъбречна недостатъчност), остър интерстициален нефрит
<b><u>Нарушения на ухото и лабиринта</u></b> С неизвестна честота	Замаяност
<b><u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u></b> Много редки	Бронхоспазъм
<b><u>Стомашно-чревни нарушения</u></b> С неизвестна честота	Загуба на апетит, гадене, повръщане
<b><u>Хепато-билиарни нарушения</u></b> С неизвестна честота	Холестаза, жълтеница
<b><u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u></b> С неизвестна честота	Умора, оцветяване на урината в червено (предизвикано обикновено от наличието на ниски концентрации от безвредния метаболит рубазонова киселина)

<b>Парацетамол</b>	
<b>MedDRA SOC/Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b><u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u></b> Много редки С неизвестна честота	Тромбоцитопения Агранулоцитоза Тези нежелани реакции нямат задължителна причинно-следствена връзка с приема на парацетамол
<b><u>Нарушения на имунната система</u></b> Много редки	Анафилаксия, ангиоедем
<b><u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u></b> Много редки	Кожни реакции на свръхчувствителност – кожни обриви, ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
<b><u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u></b>	



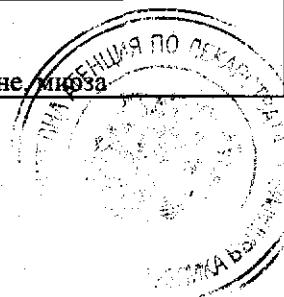
Много редки	Бронхоспазъм*
<b>Хепатобилнарни нарушения</b>	
Много редки	Чернодробна дисфункция
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
С неизвестна честота	Коремна дискомфорт, гадене, повръщане

\* Има съобщения за случаи на бронхоспазъм при пациенти, приемали парацетамол, но в тези случаи по-скоро се касае за такива с астма, които са чувствителни към аспирин или други НСПВС.

<b>Кофеин</b>	
<b>MedDRA SOC/Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система*</b>	
Нечести	Нервност, повишена възбудимост, замайване, раздразнителност, тревожност, тремор
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Много редки	Палпитации, тахикардия, повишение на артериалното налягане
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много редки	Гадене, повръщане

\* В случаите, когато препоръчаната дневна доза е съпроводена с прием на кофеин, произхождащ от други източници, приемът на по-високи дози кофеин може да предизвика нежелани реакции като безсъние, безпокойство, тревожност, раздразнителност, главоболие, палпитации и гастроинтестинални нарушения.

<b>Кодени</b>	
<b>MedDRA SOC/Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Психични нарушения</b>	
Редки	Лекарствена зависимост при продължителна употреба на високи дози
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много редки	Виене на свят, сънливост, задълбочаване на главоболието при продължителна употреба
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Редки	Констипация, гадене, повръщане, диспепсия, сухота в устата, остър панкреатит при пациенти след холецистектомия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много редки	Сърбеж, изпотяване
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
С неизвестна честота	Диспнея, дихателна депресия
<b>Психични нарушения</b>	
С неизвестна честота	Ментална депресия, халюцинации, потиснатост, еуфория, дисфория
<b>Нарушения на очите</b>	
С неизвестна честота	Нарушено или двойно виждане, мигота



<b><u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u></b> С неизвестна честота	Трудности при уриниране
---	-------------------------

<b>Фенобарбитал</b>	
<b>MedDRA SOC/Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b><u>Сърдечни нарушения</u></b> Нечести	Брадикардия
<b><u>Съдови нарушения</u></b> С неизвестна честота	Хипотония, синкоп
<b><u>Психични нарушения</u></b> С неизвестна честота	Промяна в настроението, възбуда, обърканост, нервност, халюцинации, депресия, психични нарушения, когнитивни и паметови нарушения
<b><u>Нарушения на нервната система</u></b> Чести Нечести	Седация Потискане на ЦНС, атаксия, хиперкинезия, световъртеж, главоболие, нарушение на фините движения
<b><u>Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения</u></b> Нечести	Остра респираторна депресия, апнея, ларингоспазъм или бронхоспазъм (обикновено при бързо венозно приложение)
<b><u>Стомашно-чревни нарушения</u></b> Нечести	Гадене, повръщане, диария или запек
<b><u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u></b> Нечести Редки Много редки	Зачервяване, кожни обриви Ексфолиативен дерматит Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
<b><u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u></b> Много чести  С неизвестна честота	Контрактура на Dupitren, контрактура на стъпалото, фиброми (наблюдават се при дългосрочно приложение) Намаляване на минералната плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочно лечение
<b><u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u></b> Нечести	Нарушения на либидото, импотентност
<b><u>Нарушения на метаболизма и храненето</u></b> С неизвестна честота	Повишени нужди от витамин D, рахит, остеомаляция, хипокалциемия
<b><u>Хепатобилиарни нарушения</u></b> Нечести	Чернодробни увреждания



### 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.: + 359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

## 4.9. Предозиране

### *Симптоми*

Предозирането може да се прояви с някои от следните симптоми: потискане на ЦНС, изразяващо се със замаяност, сънливост, забавяне на реакциите, потискане на дишането до пълна респираторна депресия, силна отпадналост до загуба на съзнание, брадикардия, хипотония.

Минималната токсична доза парацетамол при еднократно приложение, свързана с риск от тежка хепатотоксичност при деца е 150 mg/kg; възрастни 7,5 – 10 g. Приемът на токсични дози парацетамол предизвиква чернодробна цитолиза, която често преминава в тотална и необратима некроза, водеща до хепатоцелуларна инсуфициенция, метаболитна ацидоза и енцефалопатия, с последваща кома и смърт.

Високи дози кофеин могат да предизвикат епигастрална болка, повръщане, усилена диуреза, тахикардия или аритмия, безсъние, безпокойство, възбуда, тревожност, нервност, тремор, конвулсии.

### *Терапевтични мерки*

Прилагат се симптоматични средства, както и такива целящи намаляване на резорбцията (прием на медицински въглен) и ускоряване на елиминирането на активните вещества от организма (хемодиализа, хемоперфузия, хемофилтрация).

Лечение с N-ацетилцистеин, който може да бъде приложен и парентерално, е подходящо до 24<sup>тия</sup> час след приема, въпреки че максимален протективен ефект се наблюдава до 8<sup>мия</sup> час. Ефективността на приложението на N-ацетилцистеин след този период намалява.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

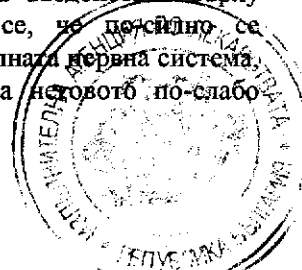
### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, анилиди. Парацетамол, в комбинации с психолептици, АТС код: N02BE71

МИГРЕНОЛ е комбиниран лекарствен продукт с изразено аналгетично и антипиретично действие и по-слабо седативно действие. Комбинирането на аналгетиците с другите активни вещества увеличава силата на аналгезията, тъй като включва различни механизми на действие. От друга страна се намалява риска от развитие на нежелани лекарствени реакции и създаване на зависимост, поради използването на по-ниски дози в комбинацията.

### Механизъм на действие

Антипиретичният и аналгетичен ефект на парацетамол е резултат на въздействие върху хипоталамичните центрове, регулиращи температурата. Предполага се, че по-силно се инхибират СОХ-ензимите, повлияващи болката и температурата в централната нервна система, а по-слабо тези от периферната нервна система, с което се обяснява неговото по-слабо



противовъзпалително действие. Парацетамол оказва своя антипиретичен ефект в резултат на ефекти върху центъра на терморегулацията и предизвикване на периферна вазодилатация, водеща до повишаване на кръвотока в кожата и свързаното с това изпотяване и загуба на топлина.

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 инфлукса на калциеви йони в ноцицепторите. Има данни, че той усилва отделянето на  $\beta$ -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.

Кодеин осъществява своите ефекти чрез взаимодействие с  $\mu$ -опиоидни рецептори, въпреки, че има нисък афинитет към тях и аналгетичното му действие се дължи основно на неговото превръщане в морфин. Установено е, че кодеин особено в комбинация с други аналгетици е ефективен при остра ноцицептивна болка.

Механизмът на действие на фенобарбитал се свързва със способността му да засилва потискащото действие на ГАМК в нервните синапси, като взаимодейства с барбитуратния участък на бензодиазепин-ГАМК-рецепторния комплекс.

#### Фармакодинамични ефекти

Парацетамол притежава аналгетично и антипиретично действие и в по-високи дози оказва и известно противовъзпалително действие. Оказва централен и периферен аналгетичен ефект, едновременно с това повишава болковия праг.

Метамизол притежава силно изразен аналгетичен и антипиретичен ефект и умерено противовъзпалително действие. 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 и парацетамол.

Кодеин оказва централно аналгетично и седативно действие и потенцира аналгетичния ефект на парацетамол и метамизол. Притежава и известен антитусивен ефект. Кодеин е слаб, централно действащ аналгетик.

Фенобарбитал в малки дози проявява предимно седативно действие. Потенцира действието на аналгетиците. Притежава изразена антиконвулсивна активност. Доза-зависимо потиска дихателния център.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Всички активни вещества се резорбират бързо и в значителна степен след перорално приложение. Свързват се в невисока степен с плазмените протеини. Претърпяват относително бърза биотрансформация в черния дроб. Кофеин, фенобарбитал и метамизол играят роля на индуктори на свързаните с цитохром P450 чернодробни лекарства метаболизиращи ензимни системи, поради което могат да окажат ефект върху биотрансформацията и токсичността на много лекарствени продукти. Екскретират се основно с урината. Плазменият им полуживот е както следва: парацетамол 1,5 – 3 часа, метамизол до 10 часа, кодеин 3 – 4 часа, кофеин 3 – 6 часа, фенобарбитал 90 – 100 часа.

#### Абсорбция

Парацетамол се резорбира бързо и пълно в стомашно-чревния тракт, достигайки максимални плазмени концентрации между 30 и 60 минути след приема. След перорален прием на доза от



500 mg парацетамол, неговата системна бионаличност е 70%. Плазменният полуживот при деца и възрастни е средно 2 часа.

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 минути и 2-ри час. Времето на полуживот е приблизително 5 часа.

Кодеиновият фосфат се абсорбира добре в гастро-интестиналния тракт след перорално приложение.

Фенобарбитал се резорбира лесно от гастро-интестиналния тракт, въпреки, че неговата липоразтворимост е ниска; максимални плазмени концентрации се достигат около 2 часа след приложението.

#### Разпределение

Парацетамол се разпределя във всички биологични течности и тъкани и в около 25% се свързва с плазмените протеини.

Степента на свързване с плазмените протеини за четирите метаболита на метамизол е както следва: 4-метил-амино-антипирин (МАО) – 57,6%, 4-амино-антипирин (АО) – 47,9%, 4-формил-амино-антипирин (ФАО) – 17,8%, 4-ацетил-амино-антипирин (ААО) – 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%. Премахва през плацентата и се излъчва в майчиното мляко.

Кодеин има значимо разпределение в организма.

Фенобарбитал се свързва с плазмените протеини в около 45 – 60%, преминава плацентарната бариера.

#### Биотрансформация

Парацетамол се конюгира в черния дроб и се екскретира непроменен в около 3% за период от 24 часа. Конюгира се до сулфатни и глюкоройдни метаболити. Ограничен оксидативен път чрез цитохром Р-450 оксидазната ензимна система със смесени функции формира един реактивен, потенциално токсичен междинен метаболит N-acetyl-benzoquinoneimine.

Клиничната ефективност на метамизол се дължи основно на МАО, който впоследствие се метаболизира в черния дроб до ФАО и АО. АО от своя страна се подлага на ацетиране в резултат на което се образува ААО.

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

Кодеин се метаболизира основно в черния дроб, като се образува неговия активен метаболит – морфин.

Фенобарбитал частично се метаболизира в черния дроб. Плазменният му полуживот при новородени е значително удължен. Интраиндивидуалната вариабилност и значима.

#### Елиминиране

Бъбречната екскреция на парацетамол е главно чрез гломерулна филтрация със значителна тубулна реабсорбция. Премахва през плацентата и се излъчва в майчиното мляко.



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

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

80% от приетата перорална доза кодеин се отделят с урината в рамките на 24 часа след приема, 40 – 70 % от тях са под формата на свободен или свързан кодеин, 5 – 15% свободен или свързан морфин, 10 – 20% свободен или свързан норкодеин и следи от свободен или свързан норморфин.

Фенобарбитал се елиминира основно през бъбреците – около 25% от приетата доза се екскретира с урината в непроменен вид при нормални стойности на рН на урината.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Приложен в по-високи дози и за по-продължителен период от време, парацетамол предизвиква чернодробна централобуларна некроза и бъбречна кортикална некроза при експериментални животни. Установена е значителна видова разлика в токсичния ефект на парацетамол и тя корелира с нивото на определени форми на цитохром Р-450. Резултатите от дългосрочни изследвания за оценяване на канцерогенния потенциал на парацетамол сочат, че веществото няма канцерогенна активност. Няма данни за неблагоприятно повлияване на фертилитета и репродуктивните способности при опитни животни от парацетамол.

Средната летална доза на метамизол, въведен интраперитонеално е 3,437 mg/kg, а след орално 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 неколкостранно по-високи дози от тези прилагани в терапевтичната практика, показват, че метамизол не води до промяна в поведението на опитните животни, както и до клинично-лабораторните и морфологични промени. Метамизол, приложен в експериментални условия и в дози, близки до терапевтичните при хора, не проявява ембриотоксично и тератогенно действие, но има установено фетотоксично 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.

Средната летална доза при мишки след подкожно приложение на кодеин е 300 mg/kg. Кодеин не оказва тератогенен ефект при плъхове и зайци, приложен по време на органогенезата в доза 5 – 120 mg/kg. Във високи дози води до резорбция на ембриона по време на имплантацията. В доза 100 mg/kg, приложен при бременни мишки, предизвиква забавяне на осификацията на плода.

Средната летална доза при плъхове на фенобарбитал, третирани перорално е 660 mg/kg т.т. Фенобарбитал се фиксира в невроните, локализиран в мозъчната кора, хипоталамуса и мезенцефалона. Уврежда клетките по пътя на нарушаване на редокс-ензимната верига, чрез което се блокират окислителните процеси. Приложен в токсични дози води до хиперемия, оток на мозъка и мозъчната обвивка и дегенеративни изменения в мозъчната кора и подкоритето. В паренхимните органи предизвиква венозен застой и дистрофични промени в черния дроб. Притежава доза-зависимо ембриотоксично и тератогенно действие.

Няма налични данни и не са провеждани добре контролирани клинични изпитвания за определяне на токсичността на лекарствената комбинация при хора.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат





Царевично нишесте  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Повидон К-25  
Магнезиев стеарат  
Талк

#### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

#### **6.3. Срок на годност**

3 години.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригинална опаковка за предпазване от светлина.

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

Прозрачни блистери от PVC/Al-фолио с по 10 таблетки в блистер; по 1 или 2 блистера в картонена кутия, заедно с листовката за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

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

ДАНСОН-БГ ООД  
ул. „Отец Паисий“ № 26  
2400 гр. Радомир  
България  
тел.: +35924519300  
e-mail: office@danhson.bg

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

Регистрационен номер:

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

Дата на първо разрешаване:

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

04/2021

