

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20130266
Различия на продукта	BG/MA/MP - 67569, 21-01-2025
Одобрение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БЕНЛЕК 500 mg/ 38,75 mg/ 50 mg таблетки
 BENLEK 500 mg/ 38,75 mg/ 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

Метамизол натрий / <i>Metamizole Sodium</i> /	500 mg
Тиаминов хидрохлорид / <i>Thiamine hydrochloride</i> /	38,75 mg
Кофеин / <i>Caffeine</i> /	50 mg

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели, кръгли, плоски, таблетки с фасета и делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на болка с различен произход:

- Главоболие (тензионен тип, мигрена);
- Възпалителни и дегенеративни заболявания на опорно-двигателния апарат;
- Постоперативни и травматични състояния;
- Заболявания на периферната нервна система (радикулити, плексити, неврити, невралгия, полиневрити, полиневропатии);
- Дисменорея.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Възрастни и юноши на 15 години или по-големи (> 53 kg) могат да приемат до 1 000 mg метамизол като единична доза, която може да се приема до 4 пъти дневно през интервали от 6 – 8 часа, което съответства на максимална дневна доза 4 000 mg.

Ясно изразен ефект може да се очаква 30 до 60 минути след перорално приложение. В следващата таблица са показани препоръчителните единични дози и максималните дневни дози в зависимост от теглото или възрастта:



Телесно тегло		Единична доза		Максимална дневна доза	
kg	възраст	Таблетки	mg	Таблетки	mg
> 53	≥ 15 години	1 - 2	500 - 1 000	8	4 000

Педиатрична популация

Бенлек не се препоръчва при деца на възраст под 15 години поради фиксираното количество от 500 mg метамизол, съдържащо се в една таблетка. Предлагат се други лекарствени форми/количества на активното вещество в дозова единица, които могат да бъдат подходящо дозирани при по-малки деца.

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.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества;
- Свръхчувствителност към други пиразолонови производни;
- Хематологични заболявания – левкопения, анемия, тромбоцитопения;
- Порфирия;
- Вроден глюкозо-6-фосфат-деhidрогеназен дефицит;
- Бронхиална астма, уртикария, ринити, алергични реакции към аспирин и други противовъзпалителни лекарствени продукти;
- Тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност;
- Деца на възраст под 12 години;
- Трети триместър на бременността;
- Данни за агранулоцитоза, предизвикана от метамизол, други пиразолони или пиразолидини в анамнезата;
- Увредена функция на костния мозък или заболявания на хемопоетичната система.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Агранулоцитоза

Лечението с метамизол може да предизвика агранулоцитоза, която може да доведе до фатален изход (вж. точка 4.8). Агранулоцитоза може да възникне дори когато при продължителна употреба на



метамизол не е имало усложнения.

Предизвиканата от метамизол агранулоцитоза е идиосинкратична нежелана реакция. Не е зависима от дозата и може да възникне по всяко време в хода на лечението, дори малко след преустановяването на лечението.

На пациентите трябва да бъдат дадени указания да преустановят лечението и да потърсят незабавно лекарска помощ, ако се появят симптоми, предполагащи агранулоцитоза (напр. висока температура, втрисане, възпалено гърло и болезнени промени в лигавиците, особено в устата, носа и гърлото или в областта на гениталиите или ануса).

Ако метамизол се приема за висока температура, някои симптоми на развиваща се агранулоцитоза могат да останат незабелязани. Аналогично, при пациенти, които са на лечение с антибиотици, симптомите също могат да бъдат маскирани.

Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи агранулоцитоза, трябва незабавно да се направи пълна кръвна картина (включително диференциално броене) и лечението трябва да се прекрати до излизането на резултатите. Ако диагнозата се потвърди, лечението не трябва да се възобновява (вж. точка 4.3).

Бенлек трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с глаукома, ритъмни нарушения, безсъние, хипертония, тежко главоболие с неясен произход, изразена хранителна или медикаментозна алергия и други атопии.

При появяване на анафилактични симптоми или симптоми на инфекциозни заболявания лечението трябва да бъде незабавно прекратено.

Да се избягва прилагането на Бенлек при пациенти с активна язвена болест и с нарушена бъбречна и чернодробна функция.

При пациенти в напреднала възраст да се прилага с повишено внимание, поради по-висока вероятност за интоксикация.

Бенлек не трябва да се приема най-малко 12 часа преди тестове с използване на аденозин или дипиридамол, тъй като съдържащият се кофеин може да повлияе резултатите от теста.

Да не се прилага съвместно с други нестероидни противовъзпалителни средства и метамизол.

Бенлек съдържа пшенично нишесте и не бива да се прилага при хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия).

Пациенти с алергия към пшеницата (различна от цьоликария) не трябва да вземат този продукт.

Метамизол, който се съдържа в Бенлек може да оцвети урината в червено, което е без клинично значение.

Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане

Съобщени са случаи на остър хепатит, предимно от хепатоцелуларен тип, при пациенти, лекувани с метамизол, с начало от няколко дни до няколко месеца след започване на лечението. Признаците и



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

Механизмът на индуцираното от метамизол чернодробно увреждане не е изяснен напълно, но данните показват 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 спрян незабавно и никога не трябва да бъде прилаган отново (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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.

Метамизол може да намали активността на кумариновите антикоагуланти като резултат от ензимна индукция.

Едновременно прилагане на метамизол с барбитурати, глутетимид, фенилбутазон, може да намали ефекта на метамизол.

Ефектите на метамизол се потенцират от орални контрацептиви и алупуринол, трициклически антидепресанти, поради забавяне на метаболизма.

Комбинирането на метамизол с ACE инхибитори и диуретици намалява терапевтичния ефект на



метамизол, а при пациенти с нарушена бъбречна функция повишава риска от остра бъбречна недостатъчност.

Прилагането на метамизол едновременно с други аналгетици, антипиретици и противовъзпалителни лекарствени продукти повишава риска от алергични реакции.

Приложен съвместно с литий, метамизол повишава плазмената му концентрация и може да доведе до токсични концентрации.

Едновременно прилагане на метамизол с хлорамфеникол или други миелотоксични лекарства води до засилено миелотоксично действие.

Невролептици и транквилизатори потенцират аналгетичното действие на метамизол.

Съвместното приложение с хлорпромазин или други фенотиазинови производни увеличава риска от тежка хипотермия.

Кофеин понижава ефекта на сънотворните продукти и засилва ефекта на нестероидните противовъзпалителни.

Едновременното приложение със симпатикомиметици може да предизвика възбуждане на ЦНС.

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.

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

Бенлек не оказва влияние върху извършването на дейности, изискващи повишено внимание като шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възможни са следните нежелани лекарствени реакции, разделени в групи по честота: Много чести (засегнати повече от 1 на 10 пациенти); Чести (засегнати 1-10 на 100 пациенти); Нечести (засегнати 1-10 на 1000 пациенти); Редки (засегнати 1-10 на 10000 пациенти); Много редки (засегнати по-малко от 1 на 10000 пациенти); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

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 имунната система

Рядко: алергични реакции от страна на кожата (обрив, сърбеж, зачервяване).

Много рядко: бронхоспазъм, алергичен шок или други анафилактични реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Рядко: преходна левкопения.

Много рядко: агранулоцитоза, хемолитична анемия, пурпура, тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система

Рядко: безсъние, световъртеж, повишена възбудимост.

Сърдечно-съдови нарушения

Рядко: тахикардия, палпитации.

Стомашно-чревни нарушения

Рядко: 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: Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg.



Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Симптоми: гадене, повръщане, възбуда, безсъние, главоболие, световъртеж, шум в ушите, мелена, хематемеза, в по-тежки случаи олигурия до анурия, епилептиформни гърчове, агранулоцитоза, апластична или хемолитична анемия, хеморагична диатеза.

Лечение: общи мерки за намаляване на резорбцията – прилагане на еметиси, промивка на стомаха, активен въглен, слабителни средства. При необходимост да се приложи симптоматично лечение, няма специфичен антидод.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, пиразолони

Metamizole sodium, combination excl. psycholeptics

АТС код: N02 BB52

Механизъм на действие

Механизмът на действие на комбинирания продукт Бенлек е резултат от фармакодинамичните ефекти на неговите компоненти (metamizole sodium, caffeine, thiamine).

Механизмът на действие на метамизол е: инхибиране синтезата на ендогенните алгогени (периферен тип на аналгетичното му действие) и стимулиране на неопиатната ноцицептивна система и инхибиране на простагландиновата синтеза. Има данни, че метамизол усилва отделянето на бета-ендорфини, понижава нивото на ендогенните пирогени и повлиява директно терморегулаторния център в хипоталамуса.

Активният метаболит на метамизол – 4-МАО (4-метиламиноантипирин) е около 40 пъти по-активен инхибитор на циклооксигеназата, отколкото метамизол.

Кофеин има леко изразено стимулиращо въздействие върху ЦНС. Основният ефект на кофеин е съдосвиващ и понижаващ вътремозъчното налягане, което определя повлияването на някои видове главоболие и артериална хипотония. Той улеснява проникването на аналгетиците през кръвно-мозъчната бариера и предпазва от развитие на колапс, като задвижва съдодвигателния център.

Thiamine улеснява синтезата на медиатора ацетилхолин и инхибира разграждащия го ензим холинестераза, като по този начин подобрява провеждането на нервните импулси. Прилаган в големи дози има известен аналгетичен ефект.

Фармакодинамични ефекти

Метамизол е пиразолоново производно, което притежава изразен аналгетичен и антипиретичен ефект, умерено противовъзпалително действие и спазмолитична активност. Експериментално е доказано, че превишава ефектите на ацетилсалициловата киселина, индометация, парацетамол. В сравнение с опиоидните аналгетици метамизол не потиска дихателния център, дори във високи дози, не повлиява перисталтиката и не предизвиква обстипация. Като този аналгетик не се развива зависимост.



Кофеин се използва самостоятелно като ободряващо средство, при дихателна депресия на новородени, хипотония, обезитас и др. Счита се, че при някои състояния на болката той проявява и директно аналгетично действие.

Витамин B₁ (thiamine) има многостранна функция в обмяната на веществата. Влиза в състава на редица ензими и представлява основна част на молекулата на кокарбоксилазата, катализираща изгарянето на пирогроздената киселина и улеснява разграждането на въглехидратите. Способствайки за декарбоксилирането на пирогроздената киселина, той оказва благоприятен ефект върху възпалителните процеси в нервната система.

Клинична ефикасност и безопасност

Кръвни дискразии (агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия) са съобщени, най-вече при хронична употреба. Клиничните данни подкрепят становището, че по време на краткотрайно лечение тяхната честотата е ниска и дори по-малка, отколкото при други НСПВС (Edwards & McQuay, 2002). Последните данни показват, че метамизол може да не е толкова токсичен, колкото се смяташе.

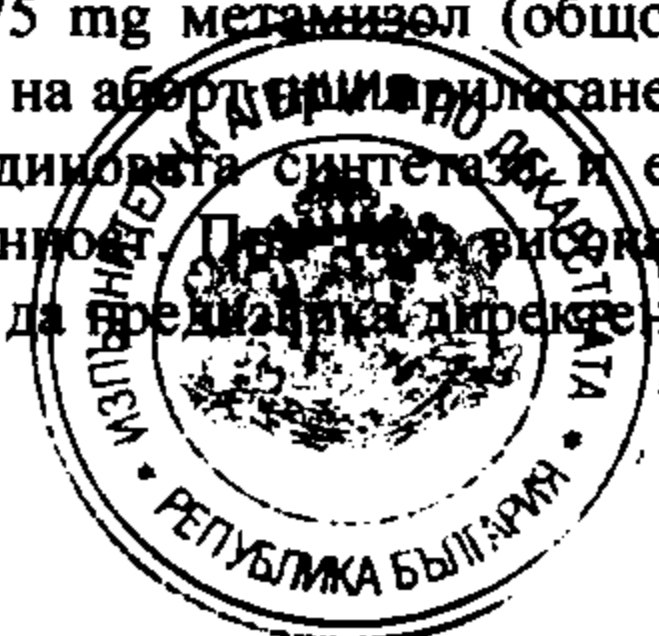
По време на бременност и кърмене

Метамизол прониква през плацентата. Въпреки че до момента не са наблюдавани фетотоксични ефекти, използването на метамизол не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. По време на третия триместър, метамизол е противопоказан (Bar- Oz et al, 2005).

За да се оцени риска от нежелани перинатални събития сред новородени, изложени на метамизол по време на бременността, da Silva Dal Pizzol et al (2009 г.) извършва проучване в шест бразилски главни града, между февруари 1991 и юни 1995 година, на 5564 жени на възраст 20 години и повече, които са между 21-ва и 28 седмица от бременността. Използване на метамизол са съобщили 555 бременни жени (11.5%). Не е доказана връзка на прилагането на това лекарство и резултатите от вродени аномалии (или 1,11; 95% CI, 0.58-2.10), вътрематочна смърт (OR 0.69; 95% CI, 0.33-1.43), преждевременно раждане (OR 0.94; 95% CI, 0.73-1.20), или ниско тегло при раждане (OR 0.88; 95% CI, 0.64-1.22). Данните показват, че излагането на метамизол по време на бременност не увеличава риска от вродени аномалии и други нежелани събития, резултат от бременността.

Възможна връзка с тумор на Wilms е намерена при деца на майки, които са приемали метамизол по време на бременност. В едно контролирано проучване, вероятностите за приложение от майката на метамизол по време на бременност, с последващо развитие на тумор на Wilms при детето е 10.9 (95% доверителен интервал, 2,4 до 49,9). Това проучване включва 109 случая с тумор на Wilms и 218 контроли. Средната възраст на случаите, в момента на диагностициране на тумора на Wilms е 41,1 месеца. Родители (96,6%) или роднини са били разпитани за употребата на лекарства по време на бременността, за да се определи дали съществува връзка с по-късното развитие на тумор на Wilms. Въз основа на това проучване, бременни жени трябва да избягват използване на това лекарство (Bonkowsky et al, 2002).

Peces & Pedrajas (2004) съобщават за случай на не-олигурична остра бъбречна недостатъчност и аборт след приемане на свръхдоза от метамизол (двадесет капсули от 575 mg метамизол (общо поетото количество: 11,5 грама) в здраво 14-годишно момиче. Механизмът на аборт при прилагане на това лекарство е неизвестен. Метамизол е инхибитор на простагландиновата синтеза и е препоръчително да се използва с повишено внимание по време на бременност. При много висока доза, вероятно част от лекарството преминава в тъканите на фетуса и може да предизвика директен



токсичен ефект.

Кофеин

Прегледи на наличните проучвания не показват, че препоръчания прием на кофеин е вероятно да причини вродени дефекти. Няколко изследвания върху хора, свързани с редовно използване на кофеин са показали малко увеличение на честотата на спонтанен аборт или ниско тегло при раждане, обаче тези изследвания са критикувани методологично. Новородени с ниско тегло и преждевременно раждане са свързани с жените, които са приемали доза по-голяма от 300 mg кофеин дневно. Няма доказателства за връзка между консумацията на кофеин и вродени малформации (Teris, 2004 г.).

Частно контролирано проучване, използващо данни и серумни проби от Съвместен Перинатален Проект, подкрепи твърдението, че повишеният риск от спонтанен аборт е свързан с консумация на големи количества кофеин, но не и с неговата умерена консумация. Проучваната група била група от пациенти, за които за били налични достатъчно серумни проби, и била съставена от 591 жени, които са имали спонтанни аборти, сравнена с 2558 съответстващи контроли от оригиналното проучване в Съвместния Перинатален Проект. Серумните проби били анализирани за концентрации на парахантине към очакваната кофеинова консумация която, въпреки че анализа на серумните проби е проведен след 30 годишното им съхранение, било сметено от изследователите за по-надеждно измерване за консумация на кофеин отколкото докладите на изследваните лица. Концентрационния праг на парахантине за повишен риск от спонтанен аборт, се оказа 1845 ng / ml - резултат от консумацията на 600 милиграма (mg) (около 6 чаши кафе) дневно при жени непушачи със средно тегло 60 kg или 1100 mg (около 11 чаши кафе) при пушещи жени (Klebanoff et al, 2002)

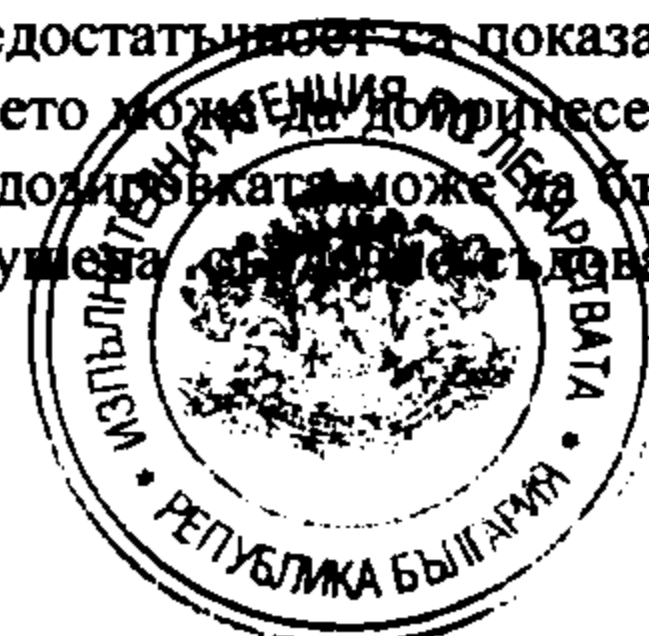
Тиамин

Проучванията при животни не са установени данни за увреждане на плода. Thiamine се препоръчва за употреба по време на бременност, само когато ползата надвишава риска. Препоръчителната дневна доза (RDA) за тиамин по време на бременност е 1.4 mg / ден, независимо от възрастта на жената. Жените, износващи повече от един зародиш може да са с увеличени нужди от тиамин.

Кърмещи жени: активни метаболити на метамизол (MAA и AA) се намират в по-високи концентрации в майчиното мляко, отколкото в плазмата (Zylber-Katz et al, 1986). През 2009 г. Chaves и др. (2009) е съобщено, че метамизол е медикамент, използван най-често за самостоятелно лечение от кърмещи майки в Бразилия (31.5% използват метамизол срещу 17.9% - парацетамол). Кофеинът се отделя в майчиното мляко. Не са открити данни за отделянето на тиамин в кърмата. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на тиамин при кърмачки.

Чернодробно увреждане: Елиминационният полуживот на метаболита MAA е значително удължен до 3.7 часа при асимптоматични носители на хепатит В, в сравнение със здрави индивиди. От друга страна, времето на полуживот на 4-formylaminoantipyrine метаболит е значително намален от 11.01-07.07 часа. Полуживот на AA и AAA не се различава статистически между носители на хепатит В и при здрави лица (Levy et al, 2001).

Бъбречна недостатъчност: По-малко от 8% от дозата се отделят през бъбреците като активен метаболит, MAA. Не е установена промяна в елиминирането на метамизол при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Критично болни пациенти с остра бъбречна недостатъчност са показали удължен полуживот на 4-MAA, вариращи от 2,5 до повече от 40 часа, което може да допринесе за сериозни реакции, дължащи се на натрупване на лекарството. Промяна в дозировката може да бъде необходима при пациенти с остра бъбречна недостатъчност или нарушена бъбречна функция, поради шок.



Гериатрични пациенти: Клиничните проучвания на метамизол не включват достатъчен брой лица на възраст 65 и повече години за да се определи дали те отговарят различно от по-младите индивиди. В други клинични съобщения не се установяват разлики в повлияването между възрастните и по-младите пациенти (Zylber-Katz, 1989).

Влияние на пола и възрастта: Известно е, че отговорът на аналгетици е силно променлив. Когато се прилага болкоуспокояващо лекарство, са включени специфични и неспецифични ефекти. Специалните ефекти на лекарството имат собствена вариабилност, в зависимост от разликите във възрастта, пола, типа опиоиден рецептор и разпределение, патологични състояния, анти-аналгезични ендогенни субстанции и произхода на болката (Fillingim & Gear, 2004; Portenoy et al, 2000). В същото време, индивидуални различия на неспецифично (плацебо) активиране на ендогенни опиоидни системи са налице. Например, очакване и кондициониране са важни в плацебо отговор, и двете са тясно свързани с активиране на ендогенни опиоидни системи. Когато тези неспецифични фактори се елиминират или психически (скрити инжекции) или фармакологично (блокиране на опиоиди), променливостта на аналгетичния отговор е частично елиминиран.

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за безопасността при прилагане на съставките на лекарствения продукт при деца под 12 годишна възраст.

Антипиретичен ефект е изследван в рандомизирано, двойно-сляпо, многонационално проучване, включващо 555 деца. Изследването показва, че метамизол е значително по-ефективен от ибупрофена за постигане нормална температура на тялото; метамизол довежда до значително по-голямо намаляване на температурата, отколкото ибупрофен, и помага да се поддържа нормалната температура за по-дълго време [Wong A, Sibbald A, Ferrero F et al].

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метамизол се абсорбира бързо и напълно в гастроинтестиналния тракт, като достига максимална плазмена концентрация 60 до 90 минути след перорален прием.

След перорално приложение кофеин се абсорбира бързо и почти напълно. Пикова плазмена концентрация се достига след 50-75 минути, след перорален прием.

Витамин В1 след резорбцията се метаболизира до тиаминов пирофосфат – активната му форма, представляваща кофактор на ензима карбоксилаза.

Разпределение

Метамизол се свързва частично с плазмените протеини.

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

Биотрансформация

Метамизол се хидролизира до 4-метил-амино-антипирин. 4-МАО, бионаличността на който достига около 90 %, по-нататък се метаболизира в черния дроб до други активни метаболити: 4-формил-амино-антипирин (4-ФАО) и 4-амино-антипирин (4-АО), който от своя страна се ацетилира до 4-ацетил-амино-антипирин (4-ААО). Елиминационният полуживот на метамизол натрий е до 10 часа. Метаболитите му се откриват в цереброспиналната течност и се екскретират с майчиното мляко.



Кофеин се метаболизира в черния дроб. Средният елиминационен полуживот на кофеин е 3 до 6 часа.

Витамин В1 след резорбцията се метаболизира до тиаминов пирофосфат – активната му форма, представляваща кофактор на ензима карбоксилаза. Кокарбоксилазата е коензим на пируватдехидрогеназата, която заема ключово място в окислителното разграждане на глюкозата. Дневно в организма се разгражда (изразходва) около 1 mg тиамин.

Елиминирание

Метамизол се елиминира чрез бъбреците. 3 % от приетата доза се екскретира през бъбреците като непроменено лекарство.

Кофеин и метаболитите му се елиминират главно чрез урината (около 86 %), като не повече от 2 % са като непроменен кофеин.

Излишъкът на тиамин се отделя с урината. При повишаване нивото на глюкозата се повишава и необходимостта от тиамин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Метамизол натрий е сравнително ниско токсично вещество.

Стойностите на средните летални дози за метамизол при плъхове са > 5000 mg/kg телесна маса след перорално приложение и 3437 mg/kg телесна маса след интраперитонеално приложение. Няма данни за токсични ефекти при хронично приложение, не води до смъртност, промяна в поведението, хистологични промени в органите на експерименталните животни. Има данни за проява на ембриотоксично и тератогенно действие на метамизол.

LD₅₀ за кофеин при перорално приложение на мишки е 350 mg/kg телесна маса. Кофеин нарушава хромозомното развитие в растителни клетки и в клетъчни култури от бозайници. В клетъчни култури проявява и мутагенен ефект. Вероятно се намесва в процесите на ДНК. Преминава през плацентата и достига в плода същите концентрации, както в майчиния организъм. При превишаване на дозата при бременни (над 600 mg дневно) има случаи на спонтанни аборти, мъртвородени или преждевременно раждане. Във високи дози, прилагани при експериментални животни има тератогенен ефект.

LD₅₀ за витамин В1 при перорално приложение върху плъхове е 3710 mg/kg телесна маса и върху мишки - 8224 mg/kg. Няма данни за мутагенно, канцерогенно или токсично действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза;
Пшенично нишесте;
Повидон;
Талк;
Магнезиев стеарат;
Желатин;
Безводен колоиден силициев диоксид.



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!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели непрозрачни блистери от PVC/Al – фолио с по 9, 18, 20, и 27 броя таблетки, поставени в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД

Бул. Симеоновско шосе № 130

София 1700, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130266

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

22.08.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2024

