

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дистем 380 mg/300 mg таблетки

Distem 380 mg/300 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 380 mg метокарбамол (methocarbamol) и 300 mg парацетамол (paracetamol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Кръгли, двойноизпъкнали, бели таблетки с диаметър 14 mm и височина 7 mm, с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Краткосрочно, симптоматично лечение на болезнени мускулни спазми, свързани с остри заболявания на мускулно-скелетната система.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с метокарбамол трябва да бъде възможно най-кратко. Веднага щом болката изчезне, приемът трябва да се прекрати.

Възрастни:

По 2 таблетки на всеки 4-6 часа (четири до шест пъти дневно), в зависимост от тежестта на симптомите. Максималната доза от 12 таблетки за 24 часа не трябва да се превишава.

Продължителността на приема зависи от симптомите, предизвикани от повишения мускулен тонус, но не трябва да надвишава 30 дни.

Специални популации:

Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да бъде намалена в зависимост от скоростта на гломерулната филтрация, съгласно следната таблица:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240224
Разрешение №	65-675 / 04-06-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



ГЛОМЕРУЛНА ФИЛТРАЦИЯ	ДОЗА
10-50 ml/min	По 1 таблетка на всеки 6 часа
< 10 ml/min	По 1 таблетка на всеки 8 часа

Пациенти с чернодробно увреждане:

В случай на чернодробно увреждане дозата от 2 g парацетамол/24 часа не трябва да се надвишава (максимум 6 таблетки/ден, разделени на 3-6 дози) (вж. точка 4.4).

Тъй като елиминационният полуживот на метокарбамол може да е по-дълъг при тези пациенти, може да се наложи да се спазват по-дълги интервали между отделните дози.

Пациенти в старческа възраст:

При пациенти в старческа възраст се наблюдава увеличаване на елиминационния полуживот на парацетамол, като половината от дозата на метокарбамол е достатъчна за постигане на терапевтичен отговор. Поради това се препоръчва намаляване на дозата до 1 таблетка на всеки 4 часа или 2 таблетки на всеки 8 часа.

Начин на приложение:

Перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества (метокарбамол, парацетамол) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Състояния на кома или предкома.
- Известно увреждане на мозъка.
- Анамнеза за гърчове или епилепсия.
- Миастения гравис.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременната употреба на повече от един лекарствен продукт, съдържащ парацетамол, може да доведе до интоксикация (вж. точка 4.9). Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от интоксикация, дължаща се на едновременния прием на повече от един лекарствен продукт, съдържащ парацетамол. Токсичност, дължаща се на парацетамол, може да възникне в резултат на прием на еднократна свръхдоза или в резултат на натрупване след многократен прием на високи дози парацетамол (вж. точка 4.9).

Този лекарствен продукт трябва да се прилага с повишено внимание, като се избягва продължително лечение при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, анемия, сърдечно или белодробно заболяване.

Употребата при пациенти, които редовно консумират алкохол (три или повече алкохолни напитки на ден), може да причини увреждане на черния дроб. Хроничните алкохолици не трябва да приемат повече от 2 g парацетамол на ден (максимум 5 таблетки дневно). По време на лечението с парацетамол не трябва да се приема алкохол.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с астма, които са чувствителни към ацетилсалицилова киселина, тъй като се съобщава за лек бронхоспазм след прием на парацетамол (кръстосана реакция) (вж. точка 4.8); въпреки че това е съобщено само при малка част от тези пациенти, то може да доведе до тежки реакции, особено след прием на високи дози.



Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. то по същество не съдържа натрий.

Специални популации:

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Distem трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

При пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност метокарбамолът трябва да се използва с повишено внимание, като се избягва продължително лечение.

Пациентите с бъбречно увреждане трябва да говорят със своя лекар или фармацевт, преди да приемат това лекарство, тъй като може да се наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.2). В случаите на тежко бъбречно увреждане е допустима инцидентна употреба на парацетамол, но продължителното приложение на високи дози може да увеличи риска от чернодробни и бъбречни нежелани реакции.

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на парацетамол при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (включително синдром на Gilbert), тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh>9), остър хепатит, глутатионов дефицит, дехидратация, хронично недохранване, анамнеза за злоупотреба с алкохол (вж. точка 4.2) и съпътстващо лечение с индуктори на чернодробните ензими (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с диагностични изследвания:

Парацетамолът може да попречи на аналитичното определяне на пикочна киселина и глюкоза.

Метокарбамолът може да причини цветови интерференции при някои аналитични тестове като 5-хидроксииндолоцетна киселина (5-HIAA) с използване на нитрозоафтолов реагент и определяне на ванилиманделова киселина в урината (ВКУ) по метода Gitlow. При някои пациенти се съобщава и за промяна в цвета на пробите от урина по време на съхранение, които стават кафяви, черни, сини или зелени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метокарбамол:

Метокарбамолът може да увеличи ефектите на други депресанти и стимуланти на централната нервна система, включително алкохол, барбитурати, анестетици и потискащи апетита средства.

Метокарбамолът може също да засили ефектите на антихолинергичните средства като атропин и на някои психотропни лекарства.

Метокарбамолът може да инхибира ефекта на пиридостигминовия бромид. Поради това трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис, лекувани с инхибитори на ацетилхолинестеразата.

Парацетамол:

Парацетамолът се метаболизира в черния дроб и получените хепатотоксични метаболити могат да взаимодействат с лекарствени продукти, които използват същите метаболитни пътища. Тези лекарствени продукти са:

- Перорални антикоагуланти (**аценокумарол, варфарин**): Хроничното приложение на парацетамол в дози по-високи от 2 g/ден с тези лекарствени продукти може да увеличи



техния антикоагулантен ефект. Това изглежда се дължи на намаляването на зависимите от витамин К коагулационни фактори чрез инхибиране на ензимите, включени в чернодробния им синтез. Взаимодействията между парацетамол и перорални антикоагуланти могат да потенцират антикоагулантния ефект, повишавайки риска от кървене. Като се има предвид очевидно ограниченото клинично значение на дози под 2 g/ден, парацетамолът трябва да се разглежда като терапевтична алтернатива на салицилатните аналгетици при пациенти, лекувани с антикоагуланти. При тези пациенти обаче INR трябва да се контролира периодически.

- Алкохол: Повишаване на токсичността на парацетамола, вероятно чрез индуциране на производството на хепатотоксични метаболити в черния дроб.
- Антихолинергични продукти (гликопироний, пропантелин): намаляване на скоростта на изпразване на стомаха, което води до намаляване на абсорбцията на парацетамол, с възможно намаляване на неговия ефект.
- Антikonвулсанти (фенитоин, фенобарбитал, метилфенобарбитал, примидон): намаляване на бионаличността на парацетамол и повишаване на хепатотоксичността след предозиране поради индукция на чернодробния метаболизъм.
- Бримкови диуретици: ефектът на диуретиците може да бъде намален, тъй като парацетамолът може да намали бъбречната екскреция на простагландини и активността на плазмения ренин.
- Изониазид: намаляване на клирънса на парацетамол, с възможно потенциране на неговия ефект и/или токсичност, чрез инхибиране на чернодробния му метаболизъм.
- Ламотрижин: намаляване на бионаличността на ламотрижин, с възможно намаляване на неговия ефект, поради възможно индуциране на чернодробния метаболизъм.
- Метоклопрамид и домперидон: тези лекарства повишават абсорбцията на парацетамол в тънките черва поради ефекта им върху изпразването на стомаха, и по този начин забавят началото на действието.
- Пробенецид: увеличаване на плазмения полуживот на парацетамол, като намалява разграждането и екскрецията в урината на неговите метаболити.
- Пропранолол: увеличаване на плазмените нива на парацетамол поради възможно инхибиране на чернодробния му метаболизъм.
- Рифампицин: увеличаване на клирънса на парацетамол и образуване на хепатотоксични метаболити поради възможна индукция на чернодробния метаболизъм.
- Йонообменни смоли (холестирамин): намаляване на абсорбцията на парацетамол и възможно инхибиране на неговия ефект поради чревната адхезия на парацетамол.
- Хлорамфеникол: повишена токсичност на хлорамфеникол поради възможно инхибиране на чернодробния му метаболизъм.
- Зидовудин: едновременно прием с парацетамол повишава риска от намаляване на белите кръвни клетки (неутропения). Следователно парацетамол не трябва да се приема заедно с AZT, освен след лекарско предписание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Парацетамол преминава през плацентарната бариера.

Не са провеждани проучвания с метокарбамол върху репродукцията при животни. Не е известно дали метокарбамол може да увреди плода или да повлияе на репродуктивната способност при прилагане при бременни жени.

Безопасността на метокарбамол по отношение на възможни вредни ефекти върху развитието на плода не е установена. Описани са единични случаи на фетални и вродени аномалии след вътреутробно излагане на метокарбамол.

Метокарбамол не се препоръчва за бременни жени или жени, които планират бременност, особено в ранните етапи на бременността, освен ако лекарят прецени, че потенциалните ползи надвишават възможните рискове.



Кърмене

Метокарбамол и/или неговите метаболити се екскретират в животинското мляко (кучета). Не е известно обаче дали метокарбамол или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Парацетамол се екскретира в кърмата, но не в клинично значимо количество.

Съответно трябва да се внимава, когато Distem таблетки се прилага при кърмачки.

Фертилитет

Неклинични проучвания на хронични, високи дози парацетамол, проведени при животни, показват атрофия на тестисите и инхибиране на сперматогенезата, но значението им при хората не е известно. Липсват неклинични данни за фертилитета на метокарбамол (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Distem таблетки може да предизвика сънливост. Съответно пациентите не трябва да шофират или работят с машини, освен ако не са сигурни, че умствените им способности остават незасегнати, особено ако Distem таблетки се приема едновременно с други лекарства, които също могат да причинят сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания с комбинацията парацетамол и метокарбамол, публикувани в литературата, не са докладвани сериозни нежелани реакции.

Най-честата нежелана реакция, съобщавана след употребата на метокарбамол, е главоболие. Най-често съобщаваните нежелани реакции при употребата на парацетамол са хепатотоксичност, бъбречна токсичност, кръвни нарушения, хипогликемия и алергичен дерматит.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинацията от парацетамол и метокарбамол, са представени в таблицата по-долу. Те са изброени по системо-органни класове (СОК) и честота по MedDRA (много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).

Системо-органен клас	Честота		
	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Много редки ($< 1/10\,000$)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения ^b , агранулоцитоза ^b , левкопения ^b , неутропения ^b , панцитопения ^b , хемолитична анемия ^b	Левкопения ^a ,
Нарушения на имунната система		Анафилактична реакция ^a , реакции на свръхчувствителност, вариращи от обикновен кожен обрив или уртикария до ангиоедем и анафилактичен шок ^b	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипогликемия ^b	
Психични		Нервност ^a ,	



нарушения		тревожност ^a , обърканост ^a	
Нарушения на нервната система	Главоболие ^a , световъртеж (или виене на свят) ^a	Синкоп ^a , нистагъм ^a , тремор ^a , припадъци (включително тонично-клонични) ^a , сънливост ^a	Мускулна некоординираност ^a , амнезия ^a , безсъние ^a , вертиго ^a
Нарушения на очите	Конюнктивит ^a	Замъглено зрение ^a	Диплопия ^a
Сърдечни нарушения		Брадикардия ^a	
Съдови нарушения	Хипотония ^c	Зачервяване ^a	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назална конгестия ^a	Бронхоспазъм ^b	
Стомашно-чревни нарушения	Дисгеузия (метален вкус) ^a	Гадене ^a , повръщане ^a	Диспепсия ^a , сухота в устата ^a , диария ^c
Хепатобилиарни нарушения	Повишени нива на чернодробните трансаминази ^b	Хепатотоксичност (жълтеница) ^b	Жълтеница (вкл. холестатична жълтеница) ^a
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем ^a , сърбеж ^a , обрив ^a , уртикария ^a	Алергичен дерматит ^b , тежки кожни реакции (включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза) ^b	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Стерилна пиурия (мътна урина) ^b , нежелани бъбречни нарушения ^b , особено при предозиране	
Общи нарушения	Висока температура ^a , неразположеност ^b		Умора ^a

^a Обикновено се приписва на метокарбамол

^b Обикновено се приписва на парацетамол

^c Обикновено се приписва на метокарбамол и парацетамол

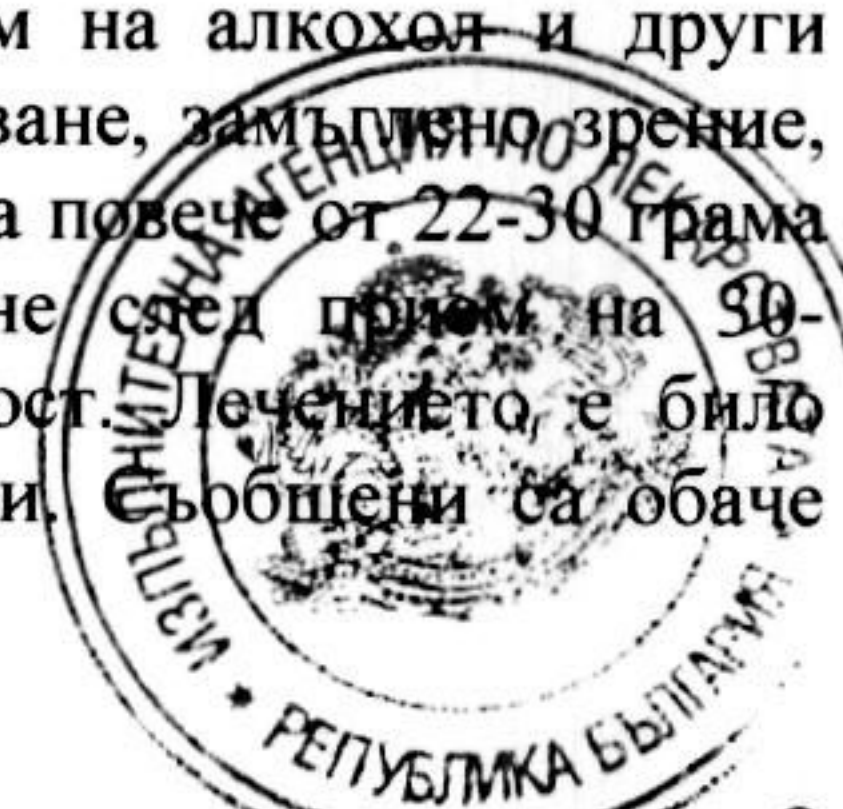
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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 национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Метокарбамол:

Налична е малко информация за острата токсичност на метокарбамол. Съобщените случаи на предозиране с метокарбамол са възникнали при едновременен прием на алкохол и други депресанти на ЦНС и са включвали следните симптоми: гадене, замаяване, замъглено зрение, хипотония, припадъци и кома. Съобщени са отделни случаи на прием на повече от 22-30 грама метокарбамол без тежка токсичност или на оцеляване/възстановяване след прием на 30-50 грама. И в двата случая основният симптом е бил силна сънливост. Лечението е било симптоматично и пациентите са се възстановили без други последици. Съобщени са обаче случаи на фатално предозиране.



Мерките при предозиране с метокарбамол включват симптоматично и поддържащо лечение. Поддържащите мерки включват поддържане на дихателните пътища отворени, проследяване на отделянето на урина и жизнените показатели и интравенозно прилагане на течности, ако е необходимо. Ефикасността на хемодиализата при това предозиране не е известна.

Парацетамол:

Симптомите на предозиране с парацетамол включват замаяност, повръщане, загуба на апетит, жълтеница, коремна болка и бъбречно и чернодробно увреждане. След предозиране пациентът трябва бързо да бъде отведен в медицински център, дори ако не са се появили значителни симптоми или признаци. Въпреки че признаците и симптомите могат да причинят смърт, те може да не се появят веднага след приема, а от третия ден нататък. Възможно е да настъпи смърт вследствие на чернодробна некроза. Може да възникне и остра бъбречна недостатъчност.

Предозирането с *парацетамол* има четири фази, които започват след приема на свръхдозата:

- **ФАЗА I** (12-24 часа): гадене, повръщане, диафореза и анорексия
- **ФАЗА II** (24-48 часа): клинично подобрение; повишаване на нивата на AST, ALT, билирубин и протромбин
- **ФАЗА III** (72-96 часа): пик на хепатотоксичността; могат да възникнат стойности на AST от 20 000.
- **ФАЗА IV** (7-8 дни): възстановяване

Може да възникне хепатотоксичност. Минималната токсична доза при възрастни е 6 g и над 100 mg/kg телесно тегло при деца. Дози над 20-25 g са потенциално фатални. Симптомите на хепатотоксичност включват гадене, повръщане, анорексия, неразположение, изпотяване, коремна болка и диария. Хепатотоксичността не се проявява до 48-72 часа след приема. В случай на дози, по-високи от 150 mg/kg, или когато не е възможно да се установи приетото количество, трябва да се вземе проба от *парацетамол* в серума 4 часа след предозирането. В случай на хепатотоксичност трябва да се направят чернодробни функционални тестове, които да се повтарят на всеки 24 часа. Чернодробната недостатъчност може да доведе до енцефалопатия, кома и смърт.

Плазмени нива на парацетамол над 300 µg/ml 4 часа след предозирането са свързани с чернодробно увреждане при 90% от пациентите. То започва да се проявява, когато плазмените нива на *парацетамол* са по-малко от 120 µg/ml 4 часа след предозирането или по-малко от 3 µg/ml 12 часа след предозирането.

Хроничният прием на дози над 4 g дневно може да доведе до преходна хепатотоксичност. Бъбреците могат да претърпят тубулна некроза, а миокардът да бъде увреден.

Лечение: във всички случаи трябва да се извърши аспирация и изпомпване на стомаха, за предпочитане в рамките на 4 часа след приема на свръхдозата.

Съществува **специфичен антидот** за токсичност от *парацетамол*: *N*-ацетилцистеин. Ефикасността на антидота е по-висока, ако е приложен в рамките на 8 часа след предозирането. Ефективността му намалява прогресивно след осмия час, като става неефективен след 15-ия час.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: мускулни релаксанти; естери на карбаминовата киселина; метокарбамол, комбинации без психолептици, АТС код: M03BA53

Метокарбамол:



Метокарбамолът е централно действащ мускулен релаксант. Мускулно-релаксиращият му ефект се постига чрез потискане на полисинаптичните рефлексни в гръбначния мозък и субкортикалните центрове. В терапевтични дози метокарбамол не нарушава физиологичния тонус или контрактилитет на скелетната мускулатура, нито мотилитета на гладката мускулатура.

Парацетамол:

Парацетамолът е аналгетик с антипиретични свойства.

Точният механизъм на действие на парацетамола не е известен, въпреки че е известно, че той действа върху централната нервна система и в по-малка степен чрез периферно действие, като блокира генерирането на болков импулс. Изглежда, че парацетамолът повишава прага на болка чрез потискане на синтеза на простагландини посредством блокиране на ензимите циклооксигеназа (по-специално COX-3) в централната нервна система. Той обаче не инхибира значително циклооксигеназата в периферните тъкани.

Парацетамолът стимулира активността на низходящите серотонинергични пътища, които блокират предаването на ноцицептивни сигнали от периферните тъкани към гръбначния мозък. В тази връзка някои експериментални данни показват, че интраспиналното приложение на различни подтипове антагонисти на серотонергичните рецептори може да блокира антиноцицептивния ефект на парацетамола.

Антипиретичното му действие е свързано с инхибиране на синтеза на PGE1 в хипоталамуса, органът, който координира процеса на терморегулация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Метокарбамол:

Абсорбция

Метокарбамолът се абсорбира бързо и напълно след перорално приложение, с време до максимална плазмена концентрация от около 1-3 часа. Ефектът му на мускулен релаксант се проявява 30 минути след перорално приложение.

Разпределение

След като метокарбамолът навлезе в системното кръвообращение, той се разпределя в целия организъм, като свързването с плазмените протеини при здрави доброволци е 46-50%. При лабораторни животни най-високите концентрации се откриват в черния дроб и бъбреците. Това лекарство е в състояние да премине плацентарната бариера, въпреки че не е известно дали се екскретира в кърмата.

Биотрансформация

Метокарбамолът се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез деалкилиране и хидроксилиране.

Елиминиране

При здрави доброволци плазменният клирънс на метокарбамол варира от 0,2 до 0,8 l/h/kg, с елиминационен полуживот 1-2 часа. Метокарбамолът се елиминира основно в урината като глюкуронидни и сулфатни конюгати на неговите метаболити. Малка част се екскретира и в изпражненията.

По-възрастни пациенти

При по-възрастни пациенти елиминационният полуживот на метокарбамол се увеличава леко в сравнение с по-младите пациенти. Освен това свързването с плазмените протеини намалява леко (41-43% спрямо 46-50%).

Пациенти с чернодробно увреждане



При 8 пациенти с чернодробна недостатъчност, дължаща се на алкохолна цироза, общият клирънс на метокарбамол е намален с приблизително 70% в сравнение с този на здрави лица (11,9 l/h), а елиминационният полуживот е увеличен до 3,38 h ($\pm 1,62$) в сравнение с 1,11 h ($\pm 0,27$) при здрави лица. Фракцията на метокарбамол, свързана с плазмените протеини, е намалена до 40-50% в сравнение с тази при здрави лица на същата възраст и със същото тегло (46-50%).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност е намален и клирънсът на метокарбамол.

Клирънсът на метокарбамол при 8 пациенти с бъбречно увреждане на поддържаща хемодиализа е намален с около 40% в сравнение със здрави лица, въпреки че елиминационният полуживот е сходен и при двете групи (съответно 1,2 спрямо 1,1).

Парацетамол

Абсорбция

Бионаличността на парацетамол след перорално приложение е 75-85%. Той се абсорбира екстензивно и бързо; максималните плазмени нива се постигат в рамките на 0,5-2 часа в зависимост от фармацевтичната форма. Лекарства, които забавят изпразването на стомаха, също забавят абсорбцията на парацетамол.

Разпределение

След като се абсорбира, парацетамолът се разпределя равномерно в цялото тяло, като най-ниските му нива са в мастната тъкан и гръбначно-мозъчната течност. Свързването с плазмените протеини е 10%. Времето за постигане на максимален ефект е 1-3 часа, а ефектът продължава 3-4 часа.

Биотрансформация

Парацетамолът претърпява метаболизъм при първо преминаване в черния дроб, показвайки линейно кинетично поведение. Тази линейност обаче изчезва, когато се прилагат дози по-високи от 2 g. *Парацетамолът* се метаболизира предимно в черния дроб (90-95%), а повече от 90% се метаболизира чрез конюгиране на неговата хидроксилна група с глюкуронова киселина и сулфатни групи. 5% от приложената доза парацетамол обаче се окислява от цитохром P450, което води до образуване на N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI), който е отговорен за хепатотоксичността. Малкото количество NAPQI, образувано от терапевтични дози парацетамол, лесно се превръща в нетоксично чрез конюгиране с редуциран глутатион (донор на сулфидрилна група). Когато резервите на глутатион са изчерпани до 70% или по-малко, NAPQI не може да бъде детоксикиран, което води до центрилобуларна некроза. При високи дози парацетамолът може да насити първичните механизми на чернодробния метаболизъм и се използват тези алтернативни метаболитни пътища, като се получават хепатотоксични и евентуално нефротоксични метаболити, дължащи се на изчерпване на глутатиона.

Елиминиране

Парацетамолът се елиминира основно в урината като конюгат с глюкуронова киселина и в по-малка степен със сулфатни групи; по-малко от 5% се екскретира непроменен. Елиминационният му полуживот е 1,5-3 часа, като се увеличава в случаи на предозиране, при пациенти с чернодробна недостатъчност, по-възрастни пациенти и деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Парацетамол:

Терапевтичните дози парацетамол не показват токсични ефекти и само при много високи дози се причинява чернодробна центрилобуларна некроза при животни и хора. Много високи дози парацетамол причиняват метхемоглобинемия и оксидативна хемолиза при кучета и котки, но много рядко при хора.



В проучвания, изследващи острата, субхроничната и хроничната токсичност на парацетамол при плъхове и мишки, са наблюдавани стомашно-чревни лезии, промени в кръвната картина, дегенерация на чернодробния и бъбречния паренхим, включително некроза. Причините за тези промени се дължат, от една страна, на механизма на действие и, от друга страна, на метаболизма на парацетамол. При хора също така е установено, че метаболитите изглеждат предизвикват токсични ефекти и съответните промени в органите. Освен това при продължителна употреба (напр. 1 година) на терапевтични дози са описани много редки случаи на обратим, хроничен, активен хепатит. При субтоксични дози признаците на интоксикация могат да се появят в рамките на 3 седмици след лечението. Поради това парацетамолът не трябва да се прилага продължително време или във високи дози.

Допълнителните изследвания не дават доказателства за значим генотоксичен риск от парацетамол в терапевтичния, т.е. нетоксичен, дозов диапазон. Дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не дават доказателства за туморогенни ефекти при нехепатотоксични дози парацетамол.

Парацетамолът в хепатотоксични дози показва генотоксичен и карциногенен потенциал (тумори на черния дроб и пикочния мехур) при мишки и плъхове. Въпреки това се смята, че това генотоксично и канцерогенно действие е свързано с промени в метаболизма на парацетамола при високи дози и не представлява риск за клиничната употреба.

Проучвания за хронична токсичност при животни показват, че при високи дози парацетамолът причинява тестикуларна атрофия и инхибира сперматогенезата; значението на този факт по отношение на употребата му при хора не е известно.

Метокарбамол:

Острата токсичност на метокарбамола е относително ниска. При изпитвания върху животни са наблюдавани следните признаци на интоксикация: атаксия, каталепсия, спазми и кома. Ефектите в проучванията върху животни за хронична токсичност са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни. Липсват дългосрочни проучвания върху животни за оценка на въздействието на метокарбамол върху мутагенезата. Не са провеждани дългосрочни проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на метокарбамол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Стеаринова киселина
Прежелатинизирано царевично нишесте
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон К-30
Глицеролов дистеарат тип I
Натриев нишестен гликолат тип А
Талк

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

5 години



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20, 30 или 50 таблетки в блистерна опаковка от PVC-алуминий.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Faes Farma S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 - Leioa (Bizkaia)
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

Дата на първо разрешаване: ДД месец ГГГГ г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2024

