ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
20030117
Разрешение № BG/MA/MP-44965
18-03-2019

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ацефеин таблетки
Aceffein tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В една таблетка се съдържат: 250 mg парацетамол (*paracetamol*), 250 mg ацетилсалицилова киселина (*acetylsalicylic acid*), 50 mg кофеин (*caffeine*), 10 mg кодеин фосфат хемихидрат (*codeine phosphate hemihydrates*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките Ацефеин са кръгли, плоски таблетки с двустранна фасета, с черта от едната страна, с диаметър 13 mm, с бял или почти бял цвят.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно и симптоматично лечение на трудно повлияващи се от монотерапия болки от различен произход със слаба до средна интензивност:

- главоболие, мигрена, зъбобол.
- посттравматични и постоперативни болки.
- остри ставни и мускулни болки (включително при възпалителни и дегенеративни заболявания на опорно-двигателния апарат).
- заболявания на периферните нерви – невралгии, неврити, радикулити, плексити.
- възпалителни процеси на горните дихателни пътища, протичащи с кашлица и повишена температура.

Лекарствени продукти, които съдържат кодеин са показани при пациенти на възраст над 12 години за лечение на остра, умерена болка, за която се счита, че не се облекчава от други аналгетици, като парацетамол или ибупрофен (самостоятелно).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни:
Обичайно се приема по 1 таблетка 3-4 пъти дневно. Максималната еднократна доза е 2 таблетки, а максималната дневна доза е 6 таблетки.

Педиатрична популация:
Деца на възраст от 12 до 18 години:
Дозировката е като при възрастни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20190219

Употребата на Ацефеин не е препоръчителна при деца на възраст от 12 до 18 години с нарушена дихателна функция за симптоматично лечение на кашлица и/или простуда (вж. точка 4.4).

Деца под 12 години
Ацефеин е противопоказан при деца на възраст под 12 години (вж. точка 4.3).
Ацефеин не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години, поради риск от опиоидна токсичност в резултат на вариабилния и непредвидим метаболизъм на кодеин до морфин и (вж. точки 4.3 и 4.4).
Ацефеин е противопоказан при деца на възраст под 12 години за симптоматично лечение на кашлица и/или простуда (вж. точка 4.3).

Начин на приложение
Прилага се перорално.
Таблетките се приемат по време на хранене, с течност.

Курсът на лечение е с продължителност не повече от 5-7 дни.
Продължителността на лечението трябва да се ограничава до 3 дни и ако не се постигне ефективно облекчаване на болката, пациентите/обгрижващите ги лица трябва да бъдат посъветвани да потърсят мнението на лекар.

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от активните или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни продукти
- язва на стомаха и дуоденума
- съществуваща хеморагична диатеза
- тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност
- бременност
- при всички педиатрични пациенти (0-18 години), които се подлагат на тонзилектомия и/или аденоидектомия по повод на синдром на обструктивна сънна апнея, поради повишен риск от развитие на сериозни и животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4)
- при деца на възраст под 12 години за симптоматично лечение на кашлица и/или простуда, поради повишен риск от развитие на сериозни и животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции
- при жени в периода на кърмене (вж. точка 4.6)
- при пациенти, за които е известно че са свръхбързи метаболизатори по отношение на CYP2D6.

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бронхиална астма.
Приложението му трябва да бъде прекратено незабавно при наличие на симптоми на анафилаксия (внезапно настъпила тежка алергична реакция с кожни обриви, задух, гастроинтестинални и кардиоваскуларни оплаквания).

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, поради риск от предозиране.
При прием на по-високи дози от препоръчаните, съществува риск от сериозно чернодробно увреждане.
Лечение с прилагане на антидот трябва да се започне незабавно (вж. точка 4.9).

При по-често и продължително приемане на Ацефеин е необходимо да се провежда контрол на кръвната картина и на показателите на бъбречната и чернодробната функция. Необходимо е и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20190219

наблюдение на пациентите, поради възможна поява на окултни кръвоизливи от стомашно-чревния тракт.

Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, пациенти с гастродуоденити, исхемична болест на сърцето, хипертония, нарушения в периферното кръвообращение, мено- и метрорагии, поради по-честите прояви на нежелани лекарствени реакции.

Ацефеин може да повлияе лабораторните резултати при изследване на пикочна киселина и кръвна захар.

При продължителен прием на Ацефеин може да се развие зависимост към съдържащият се в него кодеин.

Възможно е да се появи или да се влоши налично главоболие след продължително аналгетично лечение (>3 месеца) с използване на аналгетици през ден или по-често. Главоболие, причинено от свръхупотреба на аналгетици, не бива да се лекува с увеличаване на дозата им. В такива случаи аналгетичното лечение трябва да се прекрати след консултация с лекар.

Метаболизъм по отношение на CYP2D6

Кодеинът се метаболизира от чернодробния ензим CYP2D6 до морфин, негов активен метаболит, Ако пациентът има дефицит или пълна липса на този ензим няма да бъде постигнат адекватен терапевтичен ефект. Оценките показват, че е възможно такъв дефицит да има до 7% от европеидната популация .Ако обаче пациентът е екстензивен или свръхбърз метаболизатор съществува повишен риск от развитие на нежелани реакции на опиоидна токсичност дори при обичайно предписвани дози. Тези пациенти разграждат бързо кодеин до морфин, което води до по-високи от очакваните нива на серумен морфин.

Основните симптоми на опиоидна токсичност включват объркване, сънливост, повърхностно дишане, стеснени зеници, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи това може да включва симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които може да са животозастрашаващи и много рядко - фатални.

По-долу са обобщени оценките за разпространението на свръхбързи метаболизатори сред различните популации:

| Популация | Разпространение, % |
|---|---|
| Африканска/Етиопска | 29% |
| Афроамериканска | 3,4% до 6,5% |
| Азиатска | 1,2% до 2% |
| Европеидна | 3,6% до 6,5% |
| Гръцка | 6,0% |
| Унгарска | 1,9% |
| Северноевропейска | 1% до 2% |

*Риск при едновременната употреба на седативни лекарства, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства*

Едновременната употреба на кодеин и седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт.
Поради тези рискове едновременното предписване с тези седативни лекарства трябва да се запази за пациенти, при които не са възможни алтернативни възможности за лечение.
Ако се взема решение за предписване на Ацефеин (който съдържа кодеин) едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20190219

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. По тази причина се препоръчва настоятелно пациентите и грижещите се за тях да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

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

*Деца с нарушена дихателна функция*
Употребата на кодеин не се препоръчва при деца, при които дихателната функция може да е нарушена, включително нервно-мускулни разстройства, тежки сърдечни или респираторни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белия дроб, множествена травма или големи хирургични операции. Тези фактори могат да влошат симптомите на морфинова токсичност.

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

Съставките на комбинацията се намесват в метаболизма на много лекарства, поради което трябва да се избягва комбинирането с други продукти.

Парацетамол
Едновременното приложение с аминофеназон може да доведе до засилване на фармакологичните ефекти на двата продукта, както и до повишаване на тяхната токсичност.

Парацетамол потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти.

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

Пероралните контрацептивни продукти, индуцирайки глюкуронидното и сулфатното му конюгиране отслабват неговите ефекти.

По същия механизъм рифампицин намалява аналгетичния му ефект.

Циметидин намалява токсичността му и засилва аналгезията.

Парацетамол удължава плазмения полуживот на хлорамфеникол по пътя на компетитивното потискане на неговия метаболизъм и води до повишен риск от миелотоксични ефекти.

Едновременното приложение с алкохол и хепатотоксични лекарствени средства води до повишен риск от чернодробно увреждане, поради сумиране на хепатотоксичното действие и повишено образуване на хепатотоксичен метаболит на парацетамол в резултат на ензимна индукция.

Ацетилсалицилова киселина
Експериментални данни показват, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниска дозена ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация, когато те се приемат едновременно. Въпреки това, ограничените данни и несигурността относно екстраполирането на данни *ex vivo* към клиничната ситуация показват, че не могат да се правят категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен, и че клинично значим ефект е малко вероятен при инцидентна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20190219

При едновременна употреба на ацетилсалицилова киселина с други нестероидни противовъзпалителни средства, кортикостероиди или алкохол се повишава рискът от настъпване на нежелани ефекти от страна на стомашно-чревния тракт (улцерации, кървене).

Кортикостероидите намаляват серумните концентрации на ацетилсалициловата киселина.

При съвместна употреба на ацетилсалицилова киселина с тромболитични продукти като антистрептаза, стрептокиназа, урокиназа и др. се удължава времето на кървене и се засилва рискът от хеморагии. Ацетилсалициловата киселина може да измести хепарина, кумариновите и индандионови антикоагуланти от свързването им с плазмените протеини и така да повиши концентрацията им в плазмата и риска от кървене. Не се препоръчва съвместна употреба на ацетилсалицилова киселина с антиагреганти поради повишаване на риска от кървене. Някои продукти като цефалоспоринови антибиотици и валпроева киселина могат да предизвикат хипопротромбинемия, а валпроевата киселина инхибира тромбоцитната агрегация. Съвместната им употреба с ацетилсалицилова киселина повишава риска от кървене. Тя може да засили хипогликемичния ефект на пероралните сулфанилурейни антидиабетни средства, поради което се налага корекция на дозата им и повишено внимание при тази комбинация. Натриуретичният ефект на спиронолактон намалява при съвместна употреба с ацетилсалицилова киселина.

Ацетилсалициловата киселина намалява бъбречния клирънс на метотрексат и така може да повиши плазмените му концентрации до токсични, поради което не се препоръчва съвместната им употреба.

Ацетилсалициловата киселина отслабва ефекта на урикозуричните лекарствени продукти (пробенецид, сулфинпиразон).

Едновременната употреба с антиациди, $H_2$-блокери и антихолинергични продукти намалява резорбцията на ацетилсалицилова киселина.

Фенобарбитал намалява ефекта на ацетилсалицилова киселина поради ензимна индукция и ускорение на метаболизма му.

Ацетилсалициловата киселина намалява чернодробния клирънс на зидовудин, като се повишава риска от токсичност.

Едновременното приемане с тетрациклини може да доведе до образуване на нерезорбируеми комплекси. Това изисква интервал от най-малко 1-3 часа между приема на различните лекарствени продукти.

Едновременна продължителна употреба на ацетилсалицилова киселина с ацетаминофен повишава сигнификантно риска от настъпване на аналгетична нефропатия, бъбречно-папиларна некроза.

При едновременна употреба с антиконвулсанти, като хидантоин се повишават плазмените концентрации на последния, както и ефективността му и/или токсичността му, поради което е необходима корекция на дозата на хидантоина.

Нуждите от витамин К могат да се повишат при пациенти, получаващи високи дози ацетилсалицилова киселина.

<u>Кодеин</u>
Засилва централно депресивното действие на алкохола, барбитуратите, бензодиазепините, сънотворните и седативни продукти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20180219

Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивен ЦНС потискащ ефект. Дозата и продължителността на съпътстващата употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

Употребата на МАО-инхибитори или трициклични антидепресанти заедно с кодеин може да засили взаимно ефектите им.

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

Кофеин
Понижава ефекта на сънотворните продукти.

Засилва ефекта на нестероидните противовъзпалителни средства.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Активните вещества, съдържащи се в Ацефеин могат да причинят увреждане на плода, ако се прилагат по време на бременност. Те преминават в майчиното мляко. Поради това Ацефеин не трябва да се прилага по време на бременност и в периода на кърмене.

Кодеинът е противопоказан при жени в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

При нормални терапевтични дози кодеин и активният му метаболит могат да присъстват в кърмата в много малки количества и е много малко вероятно да повлияят неблагоприятно кърмачето. Ако обаче пациентът е свръхбърз метаболизатор на CYP2D6, нивата на активния метаболит морфин в кърмата може да са по-високи, което в много редки случаи да причини симптоми на опиоидна токсичност у кърмачето, което може да е фатално.

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

Ацефеин може да окаже влияние върху централната нервна система и да промени сензорно-моторните реакции, поради което по време на лечение с този продукт е препоръчително да не се шофира и работи с машини или това да става с повишено внимание.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често са временни и отзвучават при прекратяване на лечението. При някои пациенти могат да се наблюдават:

*Нарушения на имунната система* - повишен риск от анафилаксия, реакции на свръхчувствителност: пруритус, уртикария, провокиране на бронхоспазъм, диспнея, оток на Квинке.

*Стомашно-чревни нарушения* - сухота в устата, киселини, диспепсия, епигастрална болка, анорексия, гадене, повръщане, обстипация или диария, стомашни и дуоденални улцерации, кървене от гастроинтестиналния тракт (окултни кръвоизливи, хематемеза, мелена).

*Хепатобилиарни нарушения* - хепатотоксичност (повишение на трансаминазите, токсичен хепатит).

*Нарушения на нервната система* – нарушение на съня, нарушение на координацията, тремор, неспокойствие, раздразнителност, главоболие при високи дози.

*Сърдечни нарушения* – палпитации, хипотония, тахикардия, екстрасистоли.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20190219

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища* – при продължителен прием на високи дози е възможно намаляване на бъбречната функция (особено при болни с предшестващо бъбречно увреждане) и в единични случаи папиларна некроза.

*Нарушения на кръвта и лимфната система* - тромбоцитопения, удължаване на протромбиновото време, повишена склонност към кървене (епистаксис, кървене на венците, пурпура), хемолитична анемия.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан* -съобщава се за много редки случаи на сериозни кожни реакции.

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

### 4.9 Предозиране

При предозиране могат да се появят някои от следните симптоми: потискане на централната нервна система изразено със замаяност, сънливост, забавяне на реакциите, тахикардия, хипотония, мелена, потискане на дишането, гърчове, респираторен и сърдечен арест, кома.

При наблюдаване на някои от симптомите на предозиране е необходимо да се прекрати приема на продукта, да се направи стомашен лаваж и да се назначат активен въглен и симптоматични средства. До екскретиране от организма трябва да се поддържа адекватна белодробна вентилация и стабилна хемодинамика.

Предозиране на парацетамол
*Симптоми*
При дози над 7,5 g съществува риск от хепатална увреда и потенциална чернодробна недостатъчност и смърт.

*Лечение*
Прилагане на антидота N-ацетилцистеин е ефективно и трябва да се започне незабавно, дори и при липса на остра симптоматика.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици и антипиретици. Салицилова киселина и производни. Комбинации на ацетилсалицилова киселина с изключение на психолептици, АТС код N02BA51

Комбиниран продукт с изразено аналгетично, антипиретично и по-слабо изразено противовъзпалително действие. Комбинирането на аналгетиците помежду им и с другите лекарствени съставки в продукта от една страна увеличава силата на аналгезията, като включва различни механизми на действие и от друга редуцира нежеланите лекарствени ефекти и намалява опасността от създаване на зависимост поради използване на по-ниски дози в комбинацията.

Парацетамол и ацетилсалицилова киселина в състава на Ацефеин оказват основно аналгетично и антипиретично действие, свързано с директно инхибиране на ензима циклооксигеназа и намаляване образуването на прекурсори на простагландини и тромбоксани от арахидоновата киселина в мястото на възпалението, стимулиране отделянето на бета-ендорфини, потискане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20190219

синтеза на ендогенни алгогени, понижаване прага на възбудимост в таламуса и провеждането на болкови екстеро- и интероцептивни импулси в ЦНС, влияние върху хипоталамуса и формирането на ендогенни пирогени.

Експериментални данни показват, че ибупрофен може да инхибира ефектът на ниска доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация, когато те се прилагат едновременно.
В едно проучване, при което еднократна доза ибупрофен 400 mg е приложена 8 час преди или 30 минути след прилагане на ацетилсалицилова киселина с незабавно освобождаване (81 mg), се наблюдава намален ефект на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Въпреки това, ограничените данни и несигурността относно екстраполацията на данни *ex vivo* към клиничната ситуация показват, че не могат да се правят категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен, и че клинично значим ефект е малко вероятен при инцидентна употреба на ибупрофен.

Кофеин намалява главоболието в резултат на свиване на мозъчните съдове и намаляване на вътремозъчното налягане, преодолява с психостимулиращото си действие депресивните ефекти на другите съставки. Той улеснява проникването на аналгетиците през кръвно-мозъчната бариера и предпазва от развитие на колапс, като възбужда вазомоторния център.

Кодеин фосфат оказва централно аналгетично и седативно действие и потенцира аналгетичния ефект на парацетамол и ацетилсалицилова киселина. Потиска емоционалната компонента на болката и провеждането на болковите импулси в централната нервна система. Притежава и изразен антитусивен ефект.

Кодеин е централнодействащ слаб аналгетик. Кодеин осъществява ефекта си чрез μ опиоидните рецептори, въпреки че самият той притежава слаб афинитет към тези рецептори и неговият обезболяващ ефект се дължи на превръщането му в морфин. За кодеин, особено в комбинация с други аналгетици, като парацетамол, е доказано, че е ефективен при остра ноцицептивна болка.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Отделните съставки на комбинацията се резорбират бързо и във висока степен в стомашно-чревния тракт. Свързват се слабо с плазмените протеини. Претърпяват относително бърз метаболизъм главно в черния дроб. Екскретират се главно с урината под формата на метаболити.

След перорално приложение на парацетамол, максимални плазмени концентрации се достигат до 2 часа. Той се метаболизира главно в черния дроб, като се образуват глюкурониди и сулфатни съединения.

Ацетилсалициловата киселина се разпределя бързо във всички тъкани и телесни течности. Преминава лесно хематоенцефалната и плацентарна бариера. Максимална плазмена концентрация се постига между 1-ви и 2-ри час след еднократен перорален прием. $T_{1/2}$ на ацетилсалициловата киселина - 15 до 20 мин; на салициловата киселина – 2-20 ч, в зависимост от дозата.

Кофеин преминава във феталното кръвообращение и се екскретира с майчиното мляко.
Неговият плазмен полуживот е 3-6 часа.
Полуживотът на кодеин е 3-4 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за средната летална доза на комбинацията.

*Парацетамол*
$LD_{50}$ за парацетамол при приложение пер ос за мишки е 566-833 mg/kg т.м., а $LD_{50}$ за плъхове е

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



20190219

2766-3624 mg/kg т.м. Проведено широкомащабно проучване показва, че парацетамол няма тератогенно действие при жени.

*Ацетилсалициловата киселина* е слабо токсична.
$LD_{50}$ при перорално приложение: при плъхове - 200 mg/kg; при мишки – 250 mg/kg; при кучета – 700 mg/kg; при зайци – 1010 mg/kg.
$LD_{50}$ при интраперитонеално приложение: при мишки - 167 mg/kg; при плъхове – 340 mg/kg.
$LD_{50}$ при интравенозно приложение: при кучета – 681 mg/kg.

*Кофеин*
$LD_{50}$ за кофеин при перорално приложение на мишки е 350 mg/kg т.м.
Кофеин, в много по-високи концентрации от тези в лечебните дози и различните напитки предизвиква хромозомни аберации, както в тъканни култури на растителни клетки, така и в клетки на бозайници и върху микроорганизми. Във високи дози у гризачи кофеин е тератогенен. Данните при хора обаче показват, че кофеин не е мутагенен. Бременни жени, които поемат дневно повече от 600 mg кофеин страдат повече от спонтанни аборти, мъртво родени и преждевременни раждания.

Изследвания на комбинацията на парацетамол и кодеин чрез Ames тест при салмонела, Basc тест при дрозофила и Micronucleus тест при костен мозък на мишки не показват мутагенен потенциал.

Няма данни и не са проведени добре контролирани проучвания за токсичност на комбинацията при хора.

Няма данни за канцерогенност на комбинацията и отделните съставки.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Царевично нишесте
Кросповидон
Натриев стеарилфумарат
Повидон
Силициев диоксид, колоиден безводен

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 5 или 10 таблетки в блистер.
По 2 блистера с по 5 таблетки в опаковка (10 таблетки в опаковка).
По 1 блистер с по 10 таблетки в опаковка (10 таблетки в опаковка).
По 10 таблетки в стъклена банка. По една банка в опаковка.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20100210

По 10 таблетки в полипропиленова банка. По една банка в опаковка.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София,
България

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Рег. № 20030114

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21.06.1968 г.
Дата на последно подновяване: 29.02.2008 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

27.02.2019

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
28190219