

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CAFFETIN COLD®/КАФЕТИН КОЛД® филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи: 500 mg парацетамол, 30 mg псевдофедрин хидрохлорид, 15 mg декстрометорфан хидробромид и 60 mg аскорбинска киселина.

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

\* филм-обложени таблети

Филм-обложените таблети Кафетин колд се сини, долгнавести, биконвексни, со делбена линија на едната страна. Делбената линија не ја дели таблетата на еднакви дози, туку го олеснува кршењето заради полесно проголтување на таблетата.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Ублажување на главните симптоми на настинка и на грип (главоболка, болка во грлото, болка во мускулите, назална конгестија, зголемена телесна температура, иритативна кашлица).

#### 4.2 Дозирање и начин на примена

*Возрасни и деца над 12 години*

Препорачана доза е една таблета, до 4 пати на ден. Може да се земат и 2 таблети наеднаш. Интервалот меѓу одделните дози треба да биде најмалку 4 часа.

Максимална поединечна доза е 2 таблети, додека максимална дневна доза е 8 таблети (по две таблети 4 пати на ден).

Таблетите Кафетин колд може да се земаат со храна или без храна. Лекот не треба да се употребува повеќе од 5 дена, без препорака од доктор.



#### *Деца под 12 години*

Кафетин колд не се препорачува за деца на возраст под 12 години, без совет од медицинско лице.

#### *Хепатална дисфункција*

Неопходна е претпазливост кај пациентите со тешко хепатално нарушување.

#### *Ренална дисфункција*

Потребна е претпазливост кај пациентите со умерено до тешко ренално нарушување, особено ако е придружено со кардиоваскуларна болест.

### **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активните супстанции или на некоја помошна супстанција на препаратот.

Коронарна срцева болест.

Тешка хипертензија или неконтролирана хипертензија.

Тешка акутна или хронична бубрежна болест/ренална инсуфициенција.

Тешка црнодробна инсуфициенција.

Истовремена примена со МАО-инхибитори или примена на МАО-инхибитори две недели пред примената на лекот.

### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Потребна е претпазливост кај пациентите со блага до умерена хипертензија, срцева болест, бубрежно или црнодробно заболување, дијабетес мелитус, хипертироидизам, зголемен интраокуларен притисок, хипертрофија на простата, како и кај изнемоштени пациенти.

Забележани се случаи на метаболична ацидоза со зголемена анјонска разлика (НАGMA) поради пироглутаминска ацидоза кај пациентите со тешки заболувања, како тежок степен на оштетување на бубрежната функција, сепса, неисхранетост или други извори на недостиг на глутатион (на пр. хроничен алкохолизам), лекувани со парацетамол во терапевски дози во подолг период или со комбинација од парацетамол и флуклоксалицилин. Доколку постои сомнеж за НАGMA, се препорачува итен прекин на земањето на парацетамол и внимателно следење поради пироглутаминска ацидоза. Мерење на 5-оксопролин во крвта може да биде корисно за идентификација на пироглутаминска ацидоза како основна причина за метаболична ацидоза со зголемена анјонска разлика кај пациенти со повеќе фактори на ризик.

Истовремената примена на други лекови што содржат парацетамол треба да се избегнува бидејќи може да доведе до предозирање.

Треба да се избегнува консумирање алкохол и кофеин.

### Тешки кожни реакции

Тешките кожни реакции, каква што е акутната генерализирана егзантематозна пустулоза (АГЕП), може да се појават при примена на лекови коишто содржат псевдоефедрин. Пустулите може да се појават во првите два дена од лекувањето, придружено со покачена телесна температура и бројни мали, главно, нефоликуларни пустули кои настануваат на широко распространет едематозен еритем, најчесто локализирани на наборите на кожата на трупот и на екстремитетите. Потребно е внимателно следење на овие пациенти. Ако се забележат знаци и симптоми како покачена телесна температура, еритем или многубројни мали пустули, примената на лекот треба да се прекине и ако е потребно треба да се преземат соодветни мерки.

### Ишемичен колитис

Пријавени се случаи на ишемичен колитис при употреба на псевдоефедрин. Ако се појави ненадејна болка во стомакот, ректално крвавење или други симптоми на ишемичен колитис, треба да се прекине употребата на псевдоефедрин и да се побара медицински совет.

Пријавени се случаи на злоупотреба на декстрометорфан и на зависност од декстрометорфан. Потребна е претпазливост, особено кај адолесцентите и кај младите луѓе, како и кај пациентите со историја на злоупотреба на дроги или на психоактивни супстанции.

### Ишемична оптичка невропатија

Пријавени се случаи на ишемична оптичка невропатија по употребата на псевдоефедрин. Доколку дојде до ненадејно губење на видот или до намалена острина на видот, на пример скотома (слепа точка во видното поле), употребата на псевдоефедрин треба да се прекине.

### Синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија (PRES) и Синдром на реверзибилна церебрална вазоконстрикција (RCVS)

Пријавени се случаи на PRES и на RCVS при примена на лекови што содржат псевдоефедрин (видете го делот 4.8). Ризикот е зголемен кај пациенти со тешка или неконтролирана хипертензија или со тешка акутна или хронична бубрежна болест/ренална инсуфициенција (видете го делот 4.3).

Потребно е прекинување на примената на лекот и итно упатување во медицинска установа доколку се појават следните симптоми: ненадејна силна главоболка или т.н. *thunderclap* главоболка, гадење, повраќање, конфузија, напади и/или визуелни нарушувања. Најголем број од пријавените случаи на PRES и на RCVS биле повлечени по прекин на примената на лекот и соодветен третман.

Декстрометорфан се метаболизира од цитохром P450 2D6 во црниот дроб. Активноста на овој ензим е генетски предодредена. Околу 10 % од општата популација се слаби метаболизери на CYP2D6. Слабите метаболизери и пациентите што истовремено

земаат CYP2D6-инхибитори може да бидат подложни на прекумерни и/или на продолжени ефекти од декстрометорфан. Затоа, потребна е претпазливост кај пациентите што се слаби метаболизери на CYP2D6 или што користат CYP2D6-инхибитори (видете го и делот 4.5).

#### Серотонински синдром

Пријавена е појава на серотонергични ефекти, вклучително и развој на потенцијално животозагрозувачки серотонински синдром, при употреба на декстрометорфан истовремено со серотонергични средства, како селективните серотонински „re-uptake“ инхибитори (SSRIs), лековите што го нарушуваат метаболизмот на серотонинот (вклучително и инхибиторите на моноаминооксидаза (MAOIs)) и CYP2D6-инхибиторите.

Серотонинскиот синдром вклучува појава на промена во менталниот статус, автономна нестабилност, невромускуларни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

Ако постои сомнеж за појава на серотонински синдром, терапијата со Кафетин колд треба да се прекине.

Се препорачува медицински надзор на пациентите кај коишто симптомите не се намалиле или не исчезнале по 5-дневна терапија со Кафетин колд. Кафетин колд не е наменет за деца под 12-годишна возраст.

#### Ризик од злоупотреба

Псевдоефедринот носи ризик од злоупотреба. Зголемувањето на дозите може да доведе до токсичност. Континуираната употреба може да предизвика толеранција, што резултира со зголемен ризик од предозирање. Не треба да се надминат препорачаната максимална доза и времетраењето на третманот (видете дел 4.2).

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета, така што би можело да се каже дека е без натриум.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Брзината на апсорпцијата на парацетамолот може да се зголеми со метоклопрамид и со домперидон, додека холестирамин ја намалува апсорпцијата.

Парацетамолот може да ја продолжи елиминацијата на хлорамфениколот. Претпазливост е потребна при истовремена примена на парацетамол и флуфлоксацилин, бидејќи истовремената примена на овие лекови е поврзана со метаболна ацидоза со зголемена анијонска разлика поради пироглутаминска ацидоза, особено кај пациенти со фактори на ризик (видете го делот 4.4).



Антикоагулантното дејство на варфаринот и на другите кумарини може да се зголеми со продолжена употреба на парацетамол, така што ризикот од крвавења се зголемува. Употребата на лекови што ги индуцираат микрозомалните ензими (антиконвулзиви, барбитурати, рифампицин и орални стероидни контрацептиви) може да го зголеми метаболизмот на парацетамолот, со што плазматските концентрации на парацетамол се редуцираат, а степенот на елиминација се забрзува. Опасноста од појава на токсичност од парацетамол е зголемена кај пациентите што ги употребуваат горенаведените лекови и кај пациентите што употребуваат потенцијално хепатотоксични лекови и алкохол (можат да ја зголемат конверзијата на лекот во хепатотоксични метаболити, особено кај пациенти што земаат поголеми дози парацетамол од препорачаното).

Псевдоефедринот делумно може да го анулира хипотензивното дејство на лековите коишто влијаат врз симпатичката активност (метилдопа, алфа и бета-адренергични блокатори).

Истовремената примена на псевдоефедрин и трициклични антидепресиви, симпатомиметици или MAO-инхибитори може да предизвика хипертензивна криза, хиперпирексија и тешки срцеви аритмии.

Истовремената примена на декстрометорфан и MAO-инхибитори може да доведе до серотонински синдром (гадење, хипотензија, тремор на нозете, мускулни спазми, хиперпирексија, дури и срцев застој).

CYP2D6-инхибитори: декстрометорфанот се метаболизира од CYP2D6 и има екстензивен „first pass“ метаболизам. Истовремената употреба на потенциен инхибитор на ензимот CYP2D6 може да ги зголеми концентрациите на декстрометорфан во организмот до нивоа коишто се повеќекратно повисоки од нормално. Ова го зголемува ризикот кај пациентите од токсичните ефекти на декстрометорфанот (агитација, конфузија, тремор, несоница, дијареја и респираторна депресија) и ризикот од појава на серотонински синдром. Потентни инхибитори на ензимот CYP2D6 се флуоксетин, пароксетин, кинидин и тербинафин. При истовремена употреба со кинидин плазма-концентрациите на декстрометорфан се зголемиле 20-кратно, со што се зголемиле несаканите дејства на ЦНС предизвикани од овој агенс. Амидарон, флекаинид и пропафенон, сертралин, бупропион, метадон, цинакалџет, халоперидол, перфеназин и тиоридазин, исто така, имаат слични ефекти на метаболизмот на декстрометорфан. Ако е неопходна истовремена примена на CYP2D6-инхибитор и на декстрометорфан, пациентот треба да се следи и дозата на овој лек треба да се намали.

Истовремената примена на флуоксетин и декстрометорфан може да предизвика серотонински синдром или токсичност од декстрометорфан (гадење, повраќање, заматен вид, халуцинации).

Халоперидол ја зголемува токсичноста на декстрометорфан, при нивна истовремена употреба.

Алкохолот може да ги нагласи несаканите дејства на декстрометорфанот.

#### 4.6 Бременост и доење

Иако парацетамол, псевдоефедрин и декстрометорфан се употребуваат многу години без видливи неповолни последици, не постојат специфични податоци за нивната употреба во текот на бременоста. Затоа, потребно е внимателно да се избалансира потенцијалната корист за мајката спрема можните опасности за фетусот. Парацетамолот се излучува во мајчиното млеко, но не во значително количество. Псевдоефедринот се излучува во мајчиното млеко во мало количество, но ефектите кај доенчето не се познати. Објавените податоци не ја контраиндицираат неговата примена за време на доењето.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Кафетин колд може да предизвика вртоглавица кај некои пациенти и да има умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

##### *Парацетамол*

Несаканите дејства од парацетамол се ретки, но можна е појава на преосетливост, вклучувајќи и уртикарија.

##### Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Многу ретко: сериозни кожни реакции.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Непозната честота: Метаболична ацидоза со зголемена анјонска разлика\*.

##### *Псевдоефедрин*

Сериозните несакани дејства поврзани со употребата на псевдоефедрин се екстремно ретки.

##### Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Непозната честота: тешка кожна реакција, вклучувајќи и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (АГЕП).

##### Нарушување на централниот нервен систем

Непозната честота: Синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија (PRES) и синдром на реверзибилна церебрална вазоконстрикција (RCVS).

Исто така, можна е појава на експитација на централниот нервен систем, вклучувајќи немир, надразливост или нарушено спиење, како и зголемен крвен притисок.



### Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Непозната честота: Ишемичен колитис.

### Нарушување на очите

Непозната честота: ишемична оптичка неуропатија.

### Декстрометорфан

Несаканите дејства коишто би се припишале на декстрометорфан се ретки. Понекогаш може да се појават гастроинтестинални тегоби, како гадење или повраќање.

\*Забележани се нарушувања во метаболизмот и исхраната со непозната фреквенција, како што е метаболична ацидоза со зголемена ањонска разлика поради пироглутаминска ацидоза кај пациентите со фактори на ризик што користеле парацетамол (видете го делот 4.4). Пироглутаминска ацидоза може да се случи како последица на ниско ниво на глутатион кај овие пациенти.

### Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

## **4.9 Предозирање**

### Симптоми и знаци на предозирање

Парацетамол – анорексија, гадење, повраќање и абдоминална болка. Хепатална некроза е дозозависна компликација при предозирање со парацетамол, а клиничките симптоми може да се појават дури по 1 – 6 дена од земањето на дозата.

Псевдофедрин – раздразливост, немир, тремор, конвулзии, палпитации и хипертензија.

Предозирањето со декстрометорфан може да биде поврзано со појава на гадење, повраќање, визуелни нарушувања, нарушувања на ЦНС, дистонија, агитација, конфузија, сомнолентност, ступор, атаксија, токсична психоза со визуелни халуцинации, хиперекситабилност, нистагмус, кардиотоксичност (тахикардија, абнормално ЕКГ, вклучително и продолжување на QT-сегментот).

Во случај на големо предозирање може да бидат забележани следните симптоми: кома, респираторна депресија, конвулзии.

### Лекување

Доколку е потребно, се прави гастрична лаважа и се дава активен јаглен.

Активен јаглен може им да се даде на асимптоматски пациенти кои зеле прекумерни дози декстрометорфан во рок од еден час од предозирањето.

И покрај отсуството на рани симптоми, заради заштита на пациентот од одложена хепатална токсичност, предозирањето со парацетамол треба да се третира интравенозно со N-ацетилцистеин или перорално со метионин.

На пациентите што земале декстрометорфан и се седирани или коматозни може да им се даде налоксон во вообичаени дози наменети за предозирање од опиоиди. При појава на конвулзии може да им се дадат бензодијазепини, а при појава на серотонински синдром може да им се дадат бензодијазепини и да се примени надворешно ладење. Лекувањето во случај на предозирање со псевдоефедрин е симптоматско.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: парацетамол, комбинација без психолептици.  
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТC): N02BE51.

Парацетамолот е аналетик и антипиретик. Неговиот тераписки ефект се поврзува со инхибиција на синтезата на простагландините, како резултат на инхибицијата на циклооксигеназата.

Псевдоефедринот поседува директно и индиректно симпатомиметично дејство и е ефикасен деконгестив на горниот респираторен тракт. Псевдоефедринот продуцира деконгестивно дејство во текот на 30 минути, со траење од најмалку 4 часа. Декстрометорфанот покажува антитусивно дејство, дејствувајќи преку центарот за кашлање во продолжениот мозок.

Аскорбинската киселина е хидросолубилен есенцијален витамин, неопходен за создавање на колагенот и за репарација на ткивата во организмот. Поволно дејствува за време на инфекција, кога се смета дека неговите количества се намалени.

### 5.2 Фармакокинетички својства

#### *Апсорпција*

Апсорпцијата на парацетамолот се одвива во тенкото црево, но опсегот на апсорпцијата зависи од празнењето на желудникот. Максималните плазматски концентрации обично се постигнуваат по 0,5 до 1,5 ч. од пероралното земање на дозата.

Псевдоефедринот добро се апсорбира по орална примена, со максимални плазматски концентрации по 1,5 до 2 часа од пероралното земање на дозата.

Декстрометорфанот добро се апсорбира по орална примена, со максимални плазматски вредности по 2 часа од земањето на дозата.

Аскорбинската киселина брзо се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт.



### *Дистрибуција*

Парацетамолот се дистрибуира униформно преку повеќето телесни течности, со проценет волумен на дистрибуција од 0,95 l/kg.

Волуменот на дистрибуција за псевдофедрин изнесува приближно 2,8 l/kg. Аскорбинската киселина екстензивно се дистрибуира во ткивата.

### *Метаболизам и елиминација*

Парацетамолот се метаболизира во црниот дроб во глукуронидни и сулфатни конјугати. Околу 10 % од аплицираната доза се конвертира до реактивен метаболит ацетамидокинон. Овој метаболит брзо се конјугира со глутатион. Кога се земаат големи количества парацетамол, хепаталниот глутатион се исцрпува и доаѓа до експесивно акумулирање на ацетамидокинон во хепатоцитите, што доведува до хепатална некроза. Плазматскиот полуживот на парацетамолот, по тераписки дози, изнесува од 1,5 до 2,3 часа.

Псевдофедринот делумно се метаболизира во црниот дроб преку N-деметилација до активен метаболит норпсевдофедрин. Псевдофедринот и неговите метаболити се излучуваат во урината. Плазматскиот полуживот изнесува приближно 5,5 часа.

Декстрометорфанот има брз и екстензивен „first-pass“ метаболизам во црниот дроб по орална употреба, најпрво преку N и O-деметилација, а потоа со сулфатна и глукуронска конјугација. Генетски контролираната O-деметилација (CYP2D6) е главниот одредник на фармакокинетиката на декстрометорфанот кај волонтери.

Се чини дека постојат различни фенотипови за овој оксидациски процес, што резултира со високо варијабилна фармакокинетика помеѓу субјектите.

Декстрометорфанот се излучува преку урината како непроменет и во вид на метаболити. Неметаболизираниот декстрометорфан, заедно со трите деметилирани морфинан-метаболити – декстрорфан (исто така познат како 3-хидрокси-N-метилморфинан), 3-хидроксиморфинан и 3-метоксиморфинан, се идентификувани како конјугирани продукти во урината.

Декстрорфанот, којшто исто така дејствува како антитусик, е главниот метаболит. Кај некои индивидуи метаболизмот се одвива уште побавно, и во крвта и во урината преовладува непроменет декстрометорфан.

Аскорбинската киселина реверзибилно оксидира до дехидроаскорбинска киселина, извесно количество се метаболизира, и се излучува преку урината.

### *Фармакокинетика при бубрежно нарушување*

Значајна кумулација на глукуронидни и на сулфатни конјугати на парацетамолот се појавува при хронична бубрежна инсуфициенција.

Кај пациентите со бубрежно нарушување,  $C_{max}$  за псевдофедрин се зголемува приближно за 1,5 пати, а полуживотот на елиминација за 3 – 12 пати.

### *Фармакокинетика при хепатално нарушување*

Плазматскиот полуживот на парацетамолот значајно е пролонгиран (приближно 75 %) кај пациентите со тешко хепатално заболување, но клиничката значајност е нејасна бидејќи нема потврда за хепатотоксичност кај пациентите со црнодробни заболувања.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Нема дополнителни претклинички податоци за безбедноста на лекот, важни за докторот, од оние што се вклучени во другите делови од Збирниот извештај за особините на лекот.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Листа на помошни супстанции**

#### *Таблетно јадро:*

- прежелатинизиран скроб;
- целулоза, микрокристална;
- повидон;
- кроскармелоза натриум;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- талк;
- магнезиум стеарат;
- хипромелоза



#### *Филм-обвивка:*

Опадрај, бел содржи:  
поливинил алкохол, парцијално хидролизиран;  
макрогол 3350;  
титан диоксид (E171);  
талк;  
Опадрај, син содржи:  
поливинил алкохол, парцијално хидролизиран;  
макрогол 3350;  
титан диоксид (E171);  
боја (E132);  
талк.

## 6.2 Инкомпатибилност

Нема.

## 6.3 Рок на траење

Две (2) години.

## 6.4 Специјални мерки за чување

Лекот треба да се чува на температура до 25 °C, во оригиналното пакување.  
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

## 6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Таблети се спакувани во блистер (Al/PVC/PVDC), перфориран за поединечни дози.  
Секој блистер содржи 10 таблети.  
Кутијата содржи 10 таблети (1 блистер) и упатство за корисникот

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

## 7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје  
бул. Александар Македонски бр. 12  
1 000 Скопје, Република Северна Македонија  
тел.: +389 2 31 04 000  
факс: +389 2 31 04 021  
www.alkaloid.com.mk

## 8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

## 9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2026 г.



