

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

CAFFETIN®/КАФЕТИН® таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи:

- |                              |   |         |
|------------------------------|---|---------|
| - парациетамол               | - | 250 mg, |
| - пропифеназон               | - | 210 mg, |
| - кофеин                     | - | 50 mg,  |
| - кодеин фосфат сесквихидрат | - | 10 mg.  |

За целосна листа на ексципиенти, видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

\* Таблети

Таблетите Кафетин се бели, тркалезни, рамни таблети со фацета, со знакот на Алкалоид (Ⓐ) втиснат на едната страна и со името „CAFFETIN“ втиснато на другата страна на таблетата.

Таблетите може да се поделат на две еднакви дози.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

Кафетин се употребува за ублажување болки од различна етиологија, како што се главоболка, забоболка, мигрена, постоперативна и посттрауматска болка, невралгија, ишијалгија, мијалгија и дисменореја.

#### 4.2. Дозирање и начин на примена

Кафетин е комбиниран аналгетик што се користи по потреба и не треба да се користи како долготрајна терапија (не подолго од 3 дена).

*Возрасни и деца над 16-годишна возраст:* поединечната доза изнесува 1–2 таблети, во зависност од интензитетот на болката. Дозата може да се повторува 3 пати на ден. Максимална дневна доза е 6 таблети.

*Деца од 12 до 16-годишна возраст:*  $\frac{1}{2}$ –1 таблета, со можност дозата да се повтори 3 пати на ден.



#### **4.3. Контраиндикации**

Преосетливост на составните компоненти на лекот.

Тешко бубрежно или црнодробно нарушување.

Дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа.

Акутна интермитентна порфирија.

Бременост.

Доење.

Деца на возраст под 12-годишна возраст.

#### **4.4. Предупредувања и мерки на претпазливост**

Потребна е претпазливост кај пациенти со функционално ренално или хепатално нарушување, со хронични респираторни болести и со астма/анамнеза за астма.

Потребна е претпазливост кај пациенти кои имаат намалена толеранција на аналгетици, кои се хиперсензитивни на други аналгетици (постои опасност за појава на астматични напади) или кои имаат улкус или крвавење во гастроинтестиналниот систем.

Особена претпазливост е потребна кај пациенти со крвна дискразија или со супресија на коскената срцевина, кај кои треба да се контролираат хематолошките параметри. Ризикот од неутропенија и од агранулоцитоза постои првенствено поради присуството на пропифеназон. Ако по примена на Кафетин се појави симптоматологија од типот покачена температура, болки во грлото, улцерации и апсцеси во устата, перианални апсцеси, како и намалени гранулоцити во крвта, примената на лекот треба веднаш да се прекине. Описаните несакани дејства обично се реверзибилни во тек на 1–2 недели.

Треба да се избегнува внесување алкохол за време на терапијата со Кафетин.

Потребна е претпазливост кај пациенти со анксиозност, наузеја, немир, тремор, хипертензија и со несоница, како и кај алкохоличари. Употребата на лекот треба да се прекине ако се појави срцевиење и забрзан пулс.

Терапијата со Кафетин не треба да биде подолга од 3 дена.

При подолготрајно користење и/или при примена на поголеми дози од препорачаното може да дојде до појава на зависност поради содржината на кодеин во лекот.

Потребна е претпазливост при примена на лекот кај деца над 12-годишна возраст.

#### **4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции**

Нема податоци за специфични интеракции на препаратурот Кафетин со други лекови, кои би имале значајни клинички импликации.

Не се препорачува истовремена примена со ЦНС-стимулатори, со МАО-инхибитори (фуразолидин, прокарбазин, селегилин) како и со лекови или со пијалаци што содржат кофеин.

Алкохолот, фенобарбиталот, фенитоинот, карбамазепинот, изонијазидот и рифампицинот ја потенцираат хепатотоксичноста на парацетамолот.

Истовремената примена со орални антикоагуланси (аценокумарол, варфарин) или со НСАИ препарати може да доведе до појава на несакани дејства од страна на ГИТ.

Доколку истовремено со Кафетин се употребуваат препарати кои содржат парацетамол, можно е предозирање со парацетамол.



#### **4.6. Плодност, бременост и доење**

Не се направени контролирани студии за примена на комбинирани аналгетици во текот на бременоста и на доењето. Со оглед на фактот дека не може во потполност да се исклучи можен ризик, лекот е контраиндициран за време на бременоста. Поради излачување на составните компоненти во мајчиното млеко, примената за време на лактацијата е контраиндицирана.

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

Кафетин во тераписки дози не влијае врз способноста за возење или за ракување со машини.

Се препорачува внимание при употреба на максималните дози (6 таблети дневно), особено при истовремена примена на алкохол.

#### **4.8. Несакани дејства**

Тераписките дози на Кафетин одлично се поднесуваат и не треба да се очекува какво било несакано дејство во зависност од дозата, бидејќи поединечните активни супстанции се застапени во ниски дози. Можните несакани дејства се класифицирани според органските системи.

##### Нарушувања на крвните клетки и на лимфниот систем

Тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, панцитопенија, агранулоцитоза (пропифеназон, кој е дериват на пиrozолон, е активна супстанција на Кафетин која се смета за одговорна за можната појава на агранулоцитозата како несакано дејство, бидејќи е познато настанувањето на крвни дискразии при користење аминопирин – еден од првите пиразолонски деривати, иако такви реакции се описаны и при земањето парацетамол како монотерапија).

##### Нарушувања на имунолошкиот систем

Анафилактична реакција.

##### Нарушувања на нервниот систем

Инсомнија, нервоза.

##### Психијатрички нарушувања

Подолготрајна употреба и/или користење на лекот во поголеми дози од препорачаното може да доведе до зависност. Во таков случај можна е појава на апстиненцијални симптоми (на пр. раздразливост, вознемиреност) при престанок на земањето на лекот.

##### Срцеви нарушувања

Палпитации, тахикардија.

##### Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Гадење, повраќање и други гастроинтестинални тегоби.

##### Хепатобилијарни нарушувања

Нарушувања во хепаталната функција (хепатотоксичноста најчесто е последица на предозирање со парацетамол).

##### Нарушувања на кожата и на поткожните ткива

Алергиски реакции (чешање, исип или уртикарија).

##### Нарушувања на уринарниот систем

Ренални нарушувања.



## **Пријавување несакани дејства**

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист – ризик на медицинскиот производ. Несаканите дејства на лекот можете да ги пријавите до Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија (МАЛМЕД).

### **4.9 Предозирање**

Поради застапеноста на парацетамолот, предозирањето со лекот може да доведе до тешко оштетување на црниот дроб, а ретко и до акутна тубуларна бурежна некроза. Неопходна е итна интервенција во болнички услови. Специфичен антидот е N-acetylcisteine.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **5.1. Фармакодинамски својства**

**Фармакотерапевтска група:** комбиниран аналгетик.

**АТС код:** N02BE51

Препаратот Кафетин претставува етаблирана аналгетска комбинација, како што се и многубројни комбинации ширум светот, застапени и во земјите со најразвиена фармакологија. Од четирите активни состојки во препаратот Кафетин, докажано аналгетско дејство имаат парацетамолот, пропифеназонот и кодеинот, додека кофеинот може да се смета за адјуванс кој го потенцира ефектот на аналгетските компоненти.

#### *Парацетамол*

Парацетамолот има аналгетско и антипиретско дејство. Претставува ефикасен и широко користен аналгетик за лекување блага до умерена болка. Парацетамолот е ефикасен антипиретичен препарат и поради ограничната примена на аспириноот во детската возраст (асоцираноста со Reye-овиот синдром), парацетамолот е анало-антипиретик од избор во соодветната фармаколошка група. Механизмот на дејство е инхибиција на ензимот циклооксигеназа во централниот нервен систем, додека на периферијата дејствата се минимални.

#### *Пропифеназон*

Пропифеназонот поседува аналгетски и антипиретски ефект кој се остварува со инхибиција на простагландините E<sub>2</sub> и F<sub>2</sub>-alfa.

#### *Кодеин*

Кодеинот е слаб аналгетик и во аналгетските комбинации има адитивен ефект, што се должи на различниот механизам на дејство. Аналгетскиот ефект на кодеинот е резултат на интеракција со опиоидните стереоспецифични рецептори во ЦНС и со другите ткива, како и на алтерацијата во ослободувањето на неуротрансмитерите.

#### *Кофеин*

Придонесот на кофеинот во аналгетската комбинација која содржи парацетамол, пропифеназон и кодеин се базира на способноста на кофеинот да ја зголеми апсорпцијата на другите компоненти. Инаку, кофеинот е ЦНС-стимуланс и претставува компетитивен инхибитор на ензимот фосфодиестераза.



Оваа комбинација овозможува да се искористат предностите на аналгетскиот синергизам со примена на релативно мали дози, а можноста од појава на несакани ефекти да се сведе на некој прифатлив минимум.

## 5.2. Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката за овој комбиниран лек има ограничен домет, бидејќи тој не е наменет за хронична терапија, во текот на која е неопходно одржување на тераписките плазматски концентрации на активните супстанции, туку претставува лек кој се користи по потреба.

### *Парацетамол*

Парацетамолот се ресорбира брзо од ГИТ и максимална концентрација во плазмата се постигнува по 30 до 60 минути. Се метаболизира во црниот дроб и се излачува преку урината во форма на сулфати и на глукuronиди.

За време на биотрансформацијата на тераписките дози на парацетамолот се создава мала количина на токсичен метаболит N-acetyl-p-benzo-quinon-imin (NABQI) кој се инактивира преку конјугација со глутатион. Меѓутоа, при намерни или при случајни труења може да дојде до кумулација на NABQI во количина за чија детоксикација е недоволен ендогениот глутатион, па може да настане некроза на црниот дроб и на бubreжните тубули. Полуживотот на елиминација варира и изнесува 1–3 часа.

### *Пропифеназон*

Пропифеназонот има сличен фармакокинетски профил, што е еден од условите за рационалност на фиксната комбинација на лекови. Ресорпцијата е брза, па максимална концентрација во плазмата се постигнува од 0,5 до 0,6 часа по оралната примена.

Екстензивно се метаболизира во црниот дроб, а во урината и во жолчката се излачуваат метаболити. Полуживотот на елиминација варира и изнесува од 2,1 до 2,4 часа. Кога се комбинира со парацетамол, пропифеназонот го продолжува полуживотот на елиминација на парацетамолот за околу 40% (2–3 часа), што овозможува продолжен ефект на парацетамолот и намалена фреквенција во дозирањето.

### *Кодеин*

Кодеинот има сличен фармакокинетски профил. По орална примена добро се апсорбира и врвни плазматски концентрации се постигнуваат за 1–2 часа, додека времетраењето на аналгезијата изнесува 4–8 часа. Кодеинот се метаболизира во црниот дроб во следните метаболити: морфин, норкодеин, норморфин, хидрокодон итн. Се излачува уринарно со полуживот на елиминација од 2,5 до 3,5 часа.

### *Кофеин*

Кофеинот се ресорбира брзо и потполно, лесно преминува во сите ткива, па и во мозокот, и максимални плазматски концентрации се постигнуваат за 15–45 минути. Се метаболизира во црниот дроб, а полуживотот на елиминација е околу 5 часа.

Докажано е дека кофеинот ја подобрува апсорпцијата на другите компоненти во комбинираните аналгетски препарати.

## 5.3. Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

По хронична употреба на аналгетска комбинација што содржи кофеин кај кучиња и кај стаорци не е забележана појава на токсични ефекти. Не се забележани промени во хематолошкиот и во уринарниот статус ниту, пак, макроскопски и микроскопски патолошки промени. Не се спроведени долготрајни испитувања со аналгетски



комбинации со цел да се открие потенцијално канцерогено, мутагено или ембриотоксично дејство.

#### *Парацетамол*

Иако некои студии на животни сугерираа дека високите дози аплицирани во тек на подолг период може да имаат канцероген ефект, клинички не е потврдена таа хипотеза. Испитувањата на многубројни тестови за можна мутагеност (Ames Salmonella-Microsomal Activation test, the Basc test on Drosophila germ cells, Micronucleus test on mouse bone marrow) не укажаа на мутаген потенцијал на парацетамолот.

Анималните токсиколошки студии со користење високи дози покажале тестикуларна атрофија и инхибиција на сперматогенезата, но тоа не е потврдено кај човек.

#### *Протифеназон*

Испитувањата на животни не покажале ниту значајни токсични ефекти ниту, пак, можна тератогеност, ембриотоксичност или канцерогеност.

#### *Кодеин*

Кодеинот испитуван со различни методи, вклучувајќи Микронуклеусен тест, тестови за абнормалности на спермата и Ames Salmonella-Microsomal Activation test, не покажал канцерогеност или мутагеност. Во некои анимални фетални студии забележано е нарушување на осификацијата.

Кодеинот ја поминува плацентарната бариера, така што примената за време на бременоста, кај луѓе, може да доведе до развој на физичка зависност на фетусот, што резултира со апстиненцијален синдром кај новороденчето.

#### *Кофеин*

Способноста на кофеинот да ја катализира продукцијата на N-nitrosamine во дигестивниот тракт го поттикнува прашањето за можна канцерогеност на кофеинот, но сè уште тоа размислување е во доменот на шпекулациите. Високи дози кофеин, аплицирани за време на бременоста кај животни, покажале скелетни абнормалности на прстите и на фалангите.

Кофеинот ја преминува плацентарната бариера; енормното консумирање кафе може да го зголеми ризикот од абортус и од интраутерина фетална ретардација.

## **6 . ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. Листа на помошни супстанции:**

- калциум хидроген фосфат дихидрат;
- целулоза, микрокристална;
- повидон;
- кроскармелоза натриум;
- силициум диоксид, колоиден, безводен;
- натриум скробен гликолат (тип А);
- глицерол диглицерилат;
- натриум лаурилсулфат;
- магнезиум стеарат.

### **6.2. Инкомпабилност**

Не е апликативно.



### **6.3. Рок на употреба**

3 (три) години.

### **6.4. Начин на чување**

Лекот не бара посебни услови за чување.

### **6.5. Изглед и содржина на пакувањето**

Таблетите Кафетин се спакувани во лента (Al/PE печатена фолија). Секоја лента содржи 6 или 10 таблети.

Картонската кутија содржи 1 или 2 ленти (6 или 12 таблети) и упатство за пациентот. Картонската кутија содржи 1 или 50 ленти (10 или 500 таблети) и упатство за пациентот.

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот**

Посебни мерки при употреба не се потребни.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстраницат во согласност со локалните барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД АД Скопје  
бул. Александар Македонски 12  
1000 Скопје, Република Македонија  
тел.: +389 2 31 04 000  
факс: +389 2 31 04 021  
[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)

## **8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО**

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

## **10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули, 2017

