

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CAFFETIN®/КАФЕТИН® таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи:

- парацетамол	–	250 mg,
- пропифеназон	–	210 mg,
- кофеин	–	50 mg,
- кодеин фосфат сесквихидрат	–	10 mg.

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

\* Таблети

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

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

Кафетин се употребува за ублажување болки од различна етиологија, како 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. Времетраењето на третманот не треба да биде подолго од 3 дена и доколку не е постигнато ефикасно намалување на болката, пациентот/негувателот се советува да побара помош од доктор.

*Возрасни:* поединечната доза изнесува 1 – 2 таблети, во зависност од интензитетот на болката. Дозата може да се повторува трипати на ден. Максимална дневна доза е 6 таблети.

*Деца од 12- до 18-годишна возраст:* 1 таблета, со можност дозата да се повтори трипати на ден.



#### 4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активните супстанции или на кој било од ексципиентите на лекот наведени во делот 6.1.

Тешко бубрежно или црнодробно нарушување.

Дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа.

Акутна интермитентна порфирија.

Пациенти што се познати како многу брзи CYP2D6 метаболизери.

Бременост.

Доење.

Деца на возраст под 12-годишна возраст.

#### 4.4. Предупредувања и мерки на претпазливост

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

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 што имаат намалена толеранција на аналгетици, што се хиперсензитивни на други аналгетици (постои опасност за појава на астматични напади) или што имаат улкус или крвање во гастроинтестиналниот систем.

Забележани се случаи на метаболична ацидоза со зголемена анјонска разлика (HAGMA) 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 терапевтски дози во подолг период или со комбинација од парацетамол и флуоксалацилин. Доколку постои сомнеж за HAGMA поради пироглутаминска ацидоза, се препорачува итен прекин на земањето на парацетамол и внимателно следење. Мерењето 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.

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 пропиленазон. Ако по примена на Кафетин се појави симптоматологија од типот покачена температура, болка во грлото, улцерации и апсцеси во устата, перианални апсцеси, како и намалени гранулоцити во крвта, примената на лекот веднаш треба да се прекине. Опишаните несакани дејства обично се реверзибилни во текот 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 срцебиене и забрзан пулс.

Ризик при истовремена примена на лекови со седативно дејство, како бензодиазепините или слични други лекови

Истовремената примена на кодеин и лекови со седативно дејство, како бензодиазепините или слични други лекови, може да предизвика појава на седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради тоа, истовременото препишување на лекови што имаат седативно дејство треба да се спроведува само кај пациенти кај кои не постои друга алтернативна терапевтска можност. Доколку се донесе одлука кодеинот

да се препише истовремено со лекови што имаат седативно дејство, потребно е да се примени најниската ефективна доза и времетраењето на третманот треба да биде што е можно пократко.

Потребно е внимателно следење на пациентите поради појавата на респираторна депресија и седација. За таа цел, строго се препорачува пациентите да се информираат, а здравствените работници да бидат предупредени за овие симптоми (видете го делот 4.5).

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.

#### CYP2D6 метаболизам

Кодеинот се метаболизира преку хепаталниот ензим CYP2D6 во морфин, како активен метаболит. Доколку пациентот има дефицит или комплетен недостиг на овој ензим, тераписки ефект нема да се добие. Процените покажуваат дека до 7 % од кавкаската популација може да го има овој недостиг. Доколку пациентот покажува обемен или многу брз метаболизам, постои зголемен ризик од развој на несакани ефекти и од опиоидна токсичност дури и при вообичаено препишувани доза. Кај овие пациенти постои брзо конвертирање на кодеинот во морфин, со неочекувано повисоки серумски вредности на морфинот.

Општите симптоми на опиоидна токсичност се конфузност, сонливост, површно дишење, стеснети зеници, гадење, повраќање, опстипација и намален апетит. Во потешки случаи може да се појават симптоми на циркулаторна и на респираторна депресија кои може да се и животозагрозувачки и, многу ретко, фатални.

Преваленцијата на многу брзи метаболизери кај различни популации е прикажана на следната табела:

Популација	Преваленција %
Африканци/Етиопјани	29 %
Афроамериканци	3,4 – 6,5 %
Азијци	1,2 – 2 %
Кавкази	3,6 – 6,5 %
Грци	6 %
Унгарци	1,9 %
Западноевропејци	1 – 2 %

#### Педијатриска популација

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

#### Деца над 12 години со компромитирана респираторна функција

Кодеинот не се препорачува кај деца над 12 години чија што респираторна функција може да биде компромитирана, вклучувајќи ги и невромускулните нарушувања, тешките кардијални и респираторни состојби, горнореспираторните или белодробните инфекции, мултипличните трауми или екстензивните оперативни зафати. Овие фактори може да ги влошат симптомите на морфинска токсичност.

#### Важна информација поврзана со помошните супстанции на лекот

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

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

Нема податоци за специфични интеракции на 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.

Претпазливост е потребна при истовремена примена на парацетамол и флуклоксацилин бидејќи истовремената примена на овие лекови е поврзана со метаболна ацидоза со зголемена анјонска разлика поради пироглутаминска ацидоза, особено кај пациенти со фактори на ризик (видете го делот 4.4).

Истовремената примена со орални антикоагуланти (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 што содржат парацетамол, можно е предозирање со парацетамол.

Лекови со седативно дејство, како бензодиазепините или слични други лекови  
Истовремената примена на опиоиди со лекови што имаат седативно дејство, како бензодиазепините или слични други лекови, го зголемува ризикот за појава на седација, респираторна депересија, кома и смрт поради адитивниот депресивен ефект врз централниот нервен систем. Дозата и времетраењето при истовремената примена треба да се ограничат (видете го делот 4.4).

#### 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 излучување 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 пирозодон, е активна супстанција на Кафетин која се смета за одговорна за можната појава на агранулоцитозата како несакано дејство,

бидејќи е познато настанувањето крвни дискразии при користење аминопирин – еден од првите пиразолонски деривати, иако такви реакции се опишани и при земањето парацетамол како монотерапија).

#### Нарушувања на имунолошкиот систем

Анафилактична реакција.

#### Нарушувања на нервниот систем

Инсомнија, нервоза.

#### Психијатриски нарушувања

Подолготрајна употреба и/или користење на лекот во поголеми дози од препорачаното може да доведе до зависност. Во таков случај е можна појава на апстиненцијални симптоми (на пр., раздразливост, вознемиреност) при прекинување 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) и многу ретки случаи на сериозни кожни реакции.

#### Нарушувања на уринарниот систем

Ренални нарушувања.

#### Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Метаболична ацидоза со зголемена анјонска разлика (непозната честота).

Забележани се случаи на метаболична ацидоза со зголемена анјонска разлика поради пироглутаминска ацидоза кај пациентите со фактори на ризик кои 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

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Несаканите дејства на лекот 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**

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



## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

### 5.1. Фармакодинамички својства

**Фармакотерапевтска група:** комбиниран аналгетик.

Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТС): N02BE51

Препаратот Кафетин претставува етаблирана аналгетска комбинација, како и многубројни комбинации насекаде низ 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 ограничената примена на аспирилот во детската возраст (асоцираноста со Рејевиот синдром), парацетамолот е аналго-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. Фармакокинетички 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 терапевските 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 – 60 минути. Се метаболизира во црниот дроб и се излачува преку урината во форма на сулфати и на глукурониди.

За време на биотрансформацијата на терапевските 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 чијашто детоксикација е недоволен ендогениот глутатион, па може да настане некроза на црниот дроб и на бубрежните тубули. Полуживотот на елиминација варира и изнесува 1 – 3 часа.

#### *Пропифеназон*

Пропифеназонот има сличен фармакокинетички 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 фармакокинетички 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 комбинираниите аналгетски препарати.

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

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*

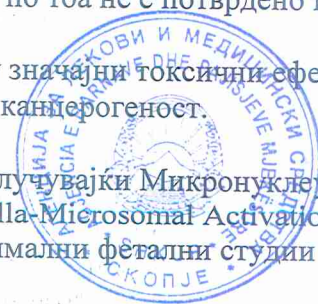
Иако некои студии на животни сугерираа дека високите дози аплицирани во тек на подолг период може да имаат канцероген ефект, клинички не е потврдена таа хипотеза. Испитувањата на многубројни тестови за можна мутагеност (Ames Salmonella-Microsomal Activation test, the Basc test on Drosophila germ cells,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

#### *Пропифеназон*

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 е забележано 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;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- натриум скробен гликолат (тип А);
- глицерол дибехенат;
- натриум лаурилсулфат;
- магнезиум стеарат.

### **6.2. Инкомпатибилност**

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 (А1/РЕ печатена фолија). Секоја лента содржи 6 или 10 таблети.

Кутијата содржи 1 или 2 ленти (6 или 12 таблети) и упатство за пациентот.

Кутијата 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 отстранат во согласност со локалните барања.





**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ 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**

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

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Април 2025 г.



