

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

CAFFETIN[®], 250 mg/50 mg/10 mg/210 mg, таблете

ИНН: paracetamol/ kofein/ kodein/ propifenazon

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна таблета садржи:

Парацетамол	250 mg;
Кофеин	50 mg;
Кодеин-фосфат, сесквихидрат	10 mg;
Пропифеназон	210 mg.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Таблете.

Округле, равне, фасетиране таблете беле боје, са утиснутим логом произвођача (Ⓢ) на једној страни и називом “CAFFETIN” на другој страни таблете.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Краткотрајна терапија акутног, умереног бола који се не ублажава применом самог парацетамола, ибупрофена или ацетилсалицилне киселине, као што је главобоља, зубобоља, мигрена, ишијалгија, мијалгија и дисменореја.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Лек CAFFETIN је комбиновани аналгетик и не сме се користити као хронична терапија.

Трајање терапије потребно је ограничити на 3 дана.

Уколико није постигнуто ефикасно ублажавање бола, пацијенте/неговатеље треба саветовати да потраже мишљење лекара.

Одрасли: Једна до две таблета 3 пута дневно. Максимална дневна доза је 6 таблета.

Деца узраста од 12-18 година: 1 таблета, са могућношћу понављања дозе 3 пута дневно.

Пацијенти са оштећеном функцијом јетре и/или бубрега

Опрез је неопходан код пацијената са оштећеном функцијом јетре и/или бубрега (видети одељак 4.4).

Начин примене

Орална примена.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на активне супстанце лека, на друге деривате пиразолона или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

Акутна интермитентна порфирија.

Дефицијенција глукоза-6-фосфат дехидрогеназе.

Тешка ренална инсуфицијенција.

Оштећење функције јетре или вирусни хепатитис.

Деца млађа од 12 година.

Трудноћа и дојење (видети одељак 4.6).

Код пацијената за које је познато да су веома брзи метаболизери CYP2D6.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Опрез је неопходан код пацијената са крвном дискразијом или супресијом коштане сржи, као и код пацијената са оштећеном функцијом јетре, оштећењем функције бубрега или респираторног система. Због присуства пропиленазона постоји ризик од појаве неутропеније и агранулоцитозе. Уколико у току узимања лека САFFЕТIN дође до појаве симптома агранулоцитозе (редукција броја гранулоцита, повишена телесна температура, гушобоља, улцерације и апсцеси у устима, перианални апсцеси), узимање лека треба одмах прекинути. Тешка нежељена дејства су реверзибилна у року од 1-2 недеље.

Опрез је потребан у случају смањене подношљивости аналгетика, преосетљивости на друге аналгетике (опасност од изазивања асмаптичног напада), као и код гастроинтестиналног улкуса и хеморагије.

Уколико дође до појаве палпитације или тахикардије, лечење треба прекинути.

Препоручује се опрез када се парацетамол примењује истовремено са флуоклоксацилином због повећаног ризика од метаболичке ацидозе са повишеним анијонским цепом (енгл. *high anion gap metabolic acidosis*, НАGМА), посебно код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега, сепсом, потхрањеношћу и другим изворима недостатка глутатиона (нпр. хронични алкохолизам), као и код оних који користе максималне дневне дозе парацетамола. Препоручује се пажљиво праћење, укључујући контролу 5-оксопролина у урину.

Ризик од истовремене примене са лековима са седативним дејством, као што су бензодиазепини или слични лекови

Истовремена примена лека САFFЕТIN и седативних лекова као што су бензодиазепини или слични лекови може да доведе до седације, респираторне депресије, коме и смрти. Због наведених ризика, истовремена примена са седативним лековима треба да буде резервисана за пацијенте код којих нису могуће друге методе лечења. Ако се донесе одлука да се лек САFFЕТIN примени истовремено са седативним лековима, треба применити најмању ефективну дозу, а трајање терапије треба да је што краће.

Пацијенте треба пажљиво пратити због појаве знакова и симптома респираторне депресије и седације. У том смислу, препорука је да се пацијенти и њихови неговатељи о овоме обавесте како би били свесни појаве ових симптомима (видети одељак 4.5).

Метаболизам посредован CYP2D6

Кодеин се метаболише у морфин, његов активни метаболит, преко CYP2D6 ензима јетре. Уколико пацијент има дефицијенцију или потпуни недостатак овог ензима, адекватни аналгетични ефекат неће бити постигнут. Процењује се да и до 7% беле популације може имати ову дефицијенцију. Међутим, ако пацијент има прекомерни или веома брз метаболизам посредован ензимом CYP2D6, постоји повећани ризик да дође до развоја нежељених дејстава повезаних са опиоидном токсичношћу, чак и у уобичајено прописаним дозама. Ови пацијенти брзо конвертују кодеин у морфин, због чега им је концентрација морфина у серуму већа него што би се очекивало. Општи симптоми опиоидне токсичности подразумевају: конфузију, сомноленцију, плитко дисање, сужене зенице, наузеју, повраћање, опстипацију и губитак апетита. У тешким случајевима могу да се јаве и симптоми

циркулаторне и респираторне депресије, који могу да буду животну угрожавајући, а веома ретко и фатални.

Процене преваленце особа са веома брзим метаболизмом који је посредован ензимом CYP2D6 (ултра брзи метаболизери), у различитим популацијама, обједињено су приказане у следећој табели:

Популација	Преваленца %
Африканци/Етиопљани	29%
Американци афричког порекла	3,4% - 6,5%
Азијати	1,2% - 2%
Белци	3,6% - 6,5%
Грци	6,0%
Мађари	1,9%
Становништво Северне Европе	1% - 2%

Деца са оштећеном респираторном функцијом

Не препоручује се употреба кодеина код деце код које постоји могућност да је респираторна функција оштећена, укључујући неуромускуларне поремећаје, тешка стања која захватају срце и респираторни систем, инфекције горњих дисајних путева или плућа, вишеструка траума или опсежне оперативне процедуре. Ови фактори могу да погоршају симптоме токсичности морфина.

Терапија леком CAFFETIN не треба да траје дуже од три дана без претходне препоруке лекара.

Педијатријска популација

Опрез је неопходан код примене лека код деце старије од 12 година.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Нису забележене специфичне интеракције лека CAFFETIN са другим лековима, које би довеле до значајних клиничких исхода.

Не препоручује се употреба лека са стимулаторима ЦНС-а и лековима и напцима који садрже алкохол и кофеин.

Истовремена примена са оралним антикоагулансима и нестероидним антиинфламаторним лековима може довести до нежељених гастроинтестиналних реакција.

Не препоручује се истовремена примена са барбитуратима, антиепилептицима, рифампицином, хлорамфениколом, метоклопрамидом, домперидоном и холестирамином.

Потребан је опрез при истовременој примени парацетамола и флуоклоксацилина јер је истовремено узимање тих лекова повезано са метаболичком ацидозом са повишеним анјонским џепом, посебно код пацијената код којих су присутни фактори ризика (видети одељак 4.4).

Уколико се парацетамол користи истовремено са леком CAFFETIN, могуће је предозирање парацетамолом.

Седативи као што су бензодиазепини и слични лекови

Истовремена примена опиоида са лековима са седативним дејством као што су бензодиазепини или слични лекови повећава ризик од седације, респираторне депресије, коме и смрти због адитивног депресивног дејства на ЦНС. Дозу и трајање истовремене примене треба ограничити (видети одељак 4.4).

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Не постоје одговарајуће и добро контролисане студије које се односе на узимање лека током трудноће и дојења. С обзиром на то да се ризик не може искључити, лек је контраиндикован током трудноће и дојења.

Лек CAFFETIN, је контраиндикован код жена у периоду дојења (видети одељак 4.3). При уобичајеним терапијским дозама, кодеин и његов активни метаболит могу бити присутни у мајчином

млеку у врло малој концентрацији и не очекује се да ће се код одојчета испољити његова нежељена дејства. Међутим, ако пацијенткиња има изузетно брз метаболизам посредован ензимом CYP2D6, морфин, као активни метаболит кодеина, може бити присутан у већој концентрацији у млеку, па врло ретко може код одојчета да доведе до појаве симптома опиоидне токсичности, уз могући смртни исход.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Примењен у терапијским дозама лек CAFFETIN нема утицај на способност управљања возилом и руковања машинама. Опрез је неопходан уколико се узима максимална дневна доза (6 таблета дневно), нарочито уколико се истовремено конзумира и алкохол.

4.8. Нежељена дејства

Терапијске дозе лека CAFFETIN се добро подносе и нема дозно-зависних нежељених дејстава, јер су активне супстанце садржане у малим дозама. Могуће нежељене реакције могу се јавити веома ретко или у току терапије већим терапијским дозама. Могуће нежељене реакције су приказане у складу са *MedDRA* класификацијом система органа.

Поремећаји крви и лимфног система

Тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, панцитопенија, агранулоцитоза (пропифеназон, који је дериват пиразолона, је главна супстанца лека CAFFETIN која може изазвати агранулоцитозу, а познат је по крвним дискразијама када је удружен са аминопирином који је један од првих деривата пиразолона, мада су такве реакције описане и са парацетамолом као појединачним леком).

Поремећаји нервног система

Инсомнија, нервоза.

Кардиолошки поремећаји

Палпитације, тахикардија.

Гастроинтестинални поремећаји

Наузеја, повраћање и други гастроинтестинални поремећаји.

Хепатобилијарни поремећаји

Поремећаји функције јетре, чак и хепатична инсуфицијенција (најчешће повезана са предозирањем).

Поремећаји коже и поткожног ткива

Алергијске реакције (свраб, осип, уртикарија) чак и анафилактички шок.

Пријављени су врло ретки случајеви озбиљних кожных реакција при употреби парацетамола: *Stevens-Johnson*-ов синдром изазван лековима, токсична епидермална некролиза, акутна генерализована егзантематозна пустулоза.

Поремећаји бубрега и уринарног система

Оштећења функције бубрега.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
Website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Парацетамол - тешко оштећење јетре и понекад акутна ренална тубуларна некроза; антидот је N-acetylcystein.

Кодеин – миоза, хипотензија, депресија респираторног система; специфичан антидот је налоксон.

Кофеин – тахикардија, повраћање, узнемиреност, агитација, конвулзије.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Аналгетици; остали аналгетици и антипиретици; анилиди

АТЦ шифра: N02BE51

Лек CAFFETIN је доказан комбиновани аналгетик. Од четири активне супстанце лека CAFFETIN, аналгетско дејство је потврђено код три: парацетамола, пропифеназона и кодеина, док се кофеин сматра адјувансом који побољшава дејство аналгезије. У овој комбинацији искоришћене су предности аналгетског синергизма коришћењем релативно малих доза одређених супстанци лека, чиме се истовремено минимизирају могућа нежељена дејства.

Парацетамол

Парацетамол има аналгетско и антипиретичко дејство. Парацетамол је ефикасан и широко коришћен аналгетик код средње јаког до умереног бола. Механизам дејства парацетамола је инхибиција ензима циклооксигеназе у ЦНС-у, док је дејство лека на периферији минимално.

Пропифеназон

Пропифеназон има аналгетско и антипиретичко дејство, које је резултат инхибиције синтезе простагландина E₂ и F₂-alfa.

Кодеин

Кодеин је слаб аналгетик са централним дејством и користи се у аналгетској комбинацији како би се омогућило адитивно дејство које се постиже захваљујући различитим механизмима деловања. Кодеин своје дејство испољава преко $\mu(mi)$ опиоидних рецептора, иако има мали афинитет за те рецепторе, а аналгетско дејство кодеина потиче од његове конверзије у морфин. Кодеин се, посебно у комбинацији са другим аналгетцима, као што је парацетамол, показао ефикасним код акутног ноцицептивног бола.

Кофеин

Додавање кофеина у аналгетску комбинацију која садржи парацетамол, пропифеназон и кодеин засновано је на његовој способности да повећа ресорпцију других супстанци лека. Кофеин је стимуланс централног нервног система и компетитивни инхибитор ензима фосфодиестеразе.

5.2. Фармакокинетички подаци

Активне супстанце ове комбинације имају сличне фармакокинетичке профиле, што оправдава рационалност ове фиксне комбинације.

Парацетамол

Парацетамол се брзо ресорбује из гастроинтестиналног тракта и достиже максималне плазматске концентрације 30 до 60 минута након оралне примене. Парацетамол се углавном метаболише у јетри и највећим делом излучује путем урина у облику глукуронидних и сулфатних коњугата. У току биотрансформације терапеутских доза парацетамола, токсични метаболит N-acetil-p-benzohinon-imin (NABQI), који се иначе производи у веома малим количинама, детоксикује се коњугацијом са глутатионом. У случају намерне или случајне интоксикације већим количинама парацетамола (10–15 g), NABQI се може акумулирати због недостатка ендогеног глутатиона и може узроковати некрозу јетре и реналних тубула. Полувреме елиминације парацетамола је од 1 до 3 сата.

Пропифеназон

Пропифеназон се брзо ресорбује из гастроинтестиналног тракта и постиже максималне плазматске концентрације за око 0,5 до 0,6 сати након оралне примене. У великој мери се метаболише у јетри и излучује путем урина или жучи у облику метаболита. Полувреме елиминације варира од 2,1 до 2,4 сата. Комбиновањем са парацетамолом полувреме елиминације парацетамола се продужава за 40% (2-3 сата), што доводи до продуженог трајања дејства парацетамола.

Кодеин

Кодеин се добро ресорбује након оралне примене и достиже максималне концентрације у плазми за 1 - 2 сата; аналгетско дејство се постиже за 30-60 минута и аналгезија траје 4 - 8 сати. Кодеин се метаболише у јетри и највећим делом излучује путем бубрега (90%). Полувреме елиминације је 2,5 – 3,5 сата.

Кофеин

Кофеин се брзо и комплетно ресорбује, дистрибуира у сва ткива укључујући и мозак и максималне плазматске концентрације достиже за 15–45 минута. Кофеин се метаболише у јетри и има полувремене елиминације од 5 сати.

Кофеин побољшава ресорпцију других активних супстанци у аналгетској комбинацији.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Хронична примена комбинованог аналгетског лека који садржи кофеин на псима и пацовима није показала никакву токсичност. Нису забележене никакве промене у крви или урину, нити макроскопске или микроскопске патолошке промене. Никаква дуготрајна испитивања различитих аналгетских комбинација на животињама у циљу процене канцерогеног, мутагеног и ембриотоксичног потенцијала нису извођена.

Токсиколошке студије спроведене на животињама са великим дозама парацетамола, показале су атрофију тестиса и инхибицију сперматогенезе, али релевантност ових података није потврђена код људи.

Кодеин пролази плаценталну баријеру и анималне студије на фетусу показале су поремећаје у окоштавању.

Велике дозе кофеина примењене на животињама у току трудноће, проузроковале су абнормалности скелета на фалангама прстију.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Калцијум-хидрогенфосфат, дихидрат;
Целулоза, микрочистална;
Повидон;
Кроскармелоза-натријум;
Силицијум-диоксид, колоидни, безводни;
Натријум-скробгликолат (тип А);

Глицерол-дибехенат;
Натријум-лаурилсулфат;
Магнезијум-стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати на температури до 25°C.

6.5. Природа и садржај паковања

CAFFETIN, таблете, 6 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg)

Унутрашње паковање: стрип (АI/РЕ фолија-златне боје). Стрип садржи 6 таблета.

Спољашње паковање: сложива картонска кутија у којој се налази 1 стрип са 6 таблета (укупно 6 таблета) и Упутство за лек.

CAFFETIN, таблете, 10 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg)

Унутрашње паковање: стрип (АI/РЕ фолија-златне боје). Стрип садржи 10 таблета.

Спољашње паковање: сложива картонска кутија у којој се налази 1 стрип са 10 таблета (укупно 10 таблета) и Упутство за лек.

CAFFETIN, таблете, 12 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg)

Унутрашње паковање: стрип (АI/РЕ фолија-златне боје). Стрип садржи 6 таблета.

Спољашње паковање: сложива картонска кутија у којој се налазе 2 стрипа са по 6 таблета (укупно 12 таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити, у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3,
Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе:

CAFFETIN, таблете, 6 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 515-01-03724-21-001

CAFFETIN, таблете, 10 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 515-01-03725-21-001

CAFFETIN, таблете, 12 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 515-01-03726-21-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ/ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе:

CAFFETIN, таблете, 6 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 31.08.2006

CAFFETIN, таблете, 10 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 27.05.2005

CAFFETIN, таблете, 12 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 31.08.2006

Датум последње обнове дозволе:

CAFFETIN, таблете, 6 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 24.10.2022.

CAFFETIN, таблете, 10 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 24.10.2022.

CAFFETIN, таблете, 12 x (250 mg/50 mg/10 mg/210 mg): 24.10.2022.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Октобар, 2022.