МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КВАДРОФЛЮ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007058-310521
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Квадрофлю

МНН или группировочное наименование: Кофеин + Парацетамол + Фенилэфрин + Хлорфенамин

Лекарственная форма: таблетки

Состав (на одну таблетку):

Действующие вещества: кофеин – 30,00 мг, парацетамол – 500,00 мг, фенилэфрина гидрохлорид – 10,00 мг, хлорфенамина малеат – 2,00 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 3,25 мг, крахмал картофельный – 24,25 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101 или 102) – 58,00 мг, повидон К-30 – 4,00 мг, магния стеарат – 6,50 мг, тальк – 6,50 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 15,00 мг, краситель азорубин – 0,50 мг.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки розового цвета с темно-розовыми и белыми вкраплениями, со скошенными краями и разделительной риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: ОРЗ и «простуды» симптомов средство устранения (психостимулирующее средство + анальгезирующее ненаркотическое средство + альфа-адреномиметик + H_1-гистаминовых рецепторов блокатор).

Код АТХ: R05X

Фармакологические свойства

Комбинированный лекарственный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами.

Фармакодинамика

Парацетамол: ненаркотический анальгетик, обладает обезболивающим, жаропонижающим действием. Механизм его действия заключается в блокировании циклооксигеназы (ЦОГ) I и II преимущественно в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Поскольку парацетамол обладает чрезвычайно малым влиянием на синтез простагландинов в периферических тканях, он не

изменяет водно-электролитный обмен и не повреждает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Таким образом, парацетамол особенно подходит пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе (например, у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе или пациентам пожилого возраста) или пациентам, принимающим сопутствующие лекарственные препараты, когда ингибирование периферических простагландинов может быть нежелательным.

Кофеин: является обезболивающим адъювантом, который усиливает действие парацетамола. Клинические исследования показали, что препараты, содержащие комбинацию парацетамола-кофеина, обладают более сильным обезболивающим эффектом по сравнению с препаратами, содержащими только парацетамол ($p \leq 0,05$). Кофеин вызывает расширение кровеносных сосудов скелетных мышц, сердца и почек, оказывает спазмолитическое действие, расширяет бронхи, оказывает общетонизирующее действие (повышает физическую и умственную работоспособность, уменьшает утомляемость и сонливость).

Фенилэфрин: сосудосуживающее, альфа-адреномиметическое средство, действие которого направлено на стимуляцию постсинаптических альфа-адренорецепторов, с умеренным сосудосуживающим действием. Уменьшает отек и гиперемию слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей и придаточных пазух носа, снижая чувство заложенности и облегчая носовое дыхание.

Хлорфенамин: блокатор H_1-гистаминовых рецепторов. Действие хлорфенамина включает ингибирование гистамина в гладкой мышечной ткани, уменьшение проницаемости капилляров и вследствие этого вызывает уменьшение отека слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей при аллергических реакциях, уменьшая выделения и снижая чувство заложенности носа, слезотечение, чихание.

Комбинация компонентов препарата обеспечивает лучшую переносимость симптомов недомогания и лихорадки при острых респираторных и острых респираторных вирусных заболеваниях.

Фармакокинетика

Парацетамол: абсорбция высокая, быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обнаруживается в плазме крови через 5 минут после приема натощак, время достижения максимальной концентрации $ТС_{max}$ – 0,5-2 ч; $С_{max}$ – 5-20 мкг/мл. Связь с белками плазмы незначительная, при приеме в терапевтических дозах – около 15 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Одновременный прием с пищей может снижать концентрацию парацетамола в плазме крови и увеличивать $Т_{max}$. Степень абсорбции парацетамола не зависит от приема пищи. Метаболизируется в печени

(90-95 %): из которых 80 % вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов; 17 % подвергается гидроксилированию с образованием 8 активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных метаболитов. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвуют изоферменты CYP2E1, CYP1A2 и в меньшей степени изофермент CYP3A4. Дополнительными путями метаболизма являются гидроксилирование до 3-гидроксипарацетамола и метоксилирование до 3-метоксипарацетамола, которые впоследствии конъюгируют с глюкуронидами или сульфатами. У взрослых преобладает глюкуронирование, у новорожденных (в т.ч. недоношенных) и маленьких детей – сульфатирование. Конъюгированные метаболиты парацетамола (глюкурониды, сульфаты и конъюгаты с глутатионом) обладают низкой фармакологической (в т.ч. токсической) активностью.

Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов глюкуронида и сульфата. В виде неизменного парацетамола выводится менее 5 % принятой дозы. Период полувыведения (T½) – 1-4 часа. У пожилых пациентов снижается клиренс препарата и увеличивается T½.

Кофеин: быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, время достижения максимальной концентрации TC_{max} – 5-90 минут после приема натощак. У взрослых выведение практически полностью происходит посредством печеночного метаболизма. Наблюдается выраженная вариабельность индивидуальных значений элиминации у взрослых. Средний период полувыведения (T½) из плазмы крови составляет около 5 ч, в некоторых случаях – до 10 ч. Связь кофеина с белками плазмы составляет 35 %. Кофеин почти полностью метаболизируется в печени путем окисления и деметилирования до различных производных ксантина. Около 10 % выводится почками в неизменном виде.

Фенилэфрин после приема внутрь плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Метаболизируется при участии моноаминооксидазы (МАО) при первичном прохождении через стенку кишечника и печени, поэтому при приеме внутрь биодоступность низкая. Выводится почками, практически полностью в виде сульфатных конъюгатов. Максимальная концентрация фенилэфрина в плазме достигается в течение 45 минут-2 часов, период полувыведения из плазмы (T½) – около 2-3 часов.

Хлорфенамин: максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1-2 часа после приема препарата. Период полувыведения из плазмы (T½) – 16-19 ч. Обладает низкой биодоступностью на уровне 25-50 % вследствие выраженного эффекта

первичного прохождения. Связь с белками плазмы около 70 %. Кажущийся объем распределения препарата относительно высокий – около 3-7 л на килограмм массы тела. Период полувыведения из плазмы (T½) у взрослых пациентов составляет 15-36 часов. Выводится почками, преимущественно в виде метаболитов – 70-83 % и частично в неизменном виде.

Показания к применению

Симптоматическое лечение «простудных заболеваний», ОРВИ, в том числе гриппа (лихорадочный синдром, болевой синдром, ринорея).

Противопоказания

- выраженный атеросклероз коронарных артерий;
- артериальная гипертензия;
- портальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- выраженная почечная и печеночная недостаточность;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения);
- одновременный прием трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), бета-адреноблокаторов;
- повышенная чувствительность к парацетамолу и другим компонентам, входящим в состав препарата Квадрофлю;
- прием других препаратов, содержащих вещества, входящие в состав препарата Квадрофлю;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст (до 15 лет);
- алкоголизм;
- гипертиреоз;
- феохромоцитома;
- закрытоугольная глаукома.

С осторожностью

- бронхиальная астма;
- заболевания щитовидной железы;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- эмфизема;
- хронический бронхит;
- дефицит глюкозо- 6-фосфатдегидрогеназы;

- гемолитическая анемия;
- заболевания крови;
- острый гепатит;
- вирусный гепатит;
- алкогольный гепатит;
- врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора);
- печеночная и/или почечная недостаточность;
- прогрессирующие злокачественные заболевания;
- одновременный прием препаратов, способных отрицательно влиять на печень (барбитураты, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, изониазид, зидовудин и другие индукторы микросомальных ферментов печени);
- пилородуоденальная обструкция;
- стенозирующая язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки;
- эпилепсия;
- гиперплазия предстательной железы;
- дегидратация, гиповолемия, анорексия, булимия, кахексия (недостаточный запас глутатиона в печени).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В связи с отсутствием клинических данных, безопасность применения препарата Квадрофлю при беременности и в период грудного вскармливания не установлена, поэтому назначение препарата данной категории пациентов противопоказано.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Детям старше 15 лет и взрослым – по 1 таблетке 3-4 раза в сутки с интервалами между приемами 4-6 часов.

Прием препарата Квадрофлю рекомендован через 1-2 часа после приема пищи. Максимальная суточная доза – 4 таблетки.

Курс лечения не должен превышать 5 дней.

В случае сохранения симптомов заболевания в течение 4-5 дней после начала приема препарата Квадрофлю рекомендуется обратиться к врачу.

Побочное действие

Нежелательные реакции классифицируются в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100,<1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000,< 1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные

сообщения, частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

частота неизвестна: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, апластическая анемия, метгемоглобинемия, панцитопения, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы

частота неизвестна: головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, повышенная возбудимость.

Нарушения со стороны органа зрения

частота неизвестна: расширение зрачка (мидриаз), парез аккомодации, повышение внутриглазного давления.

Нарушения со стороны сердца

частота неизвестна: тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

частота неизвестна: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

частота неизвестна: бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения

частота неизвестна: тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта и носа.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна: гепатотоксическое действие.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: нефротоксичность (почечная колика, глюкозурия, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз), затруднение мочеиспускания.

Описание некоторых нежелательных реакций

Серьезные кожные реакции

очень редко:

- острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), острое состояние с развитием гнойничковых высыпаний, характеризуется лихорадкой и диффузной эритемой, сопровождающейся жжением и зудом (может возникнуть отек лица, рук и слизистых);

- синдром Стивенса-Джонсона (ССД) (злокачественная экссудативная эритема), тяжелая форма многоформной эритемы, при которой возникают пузыри на слизистой оболочке полости рта, горла, глаз, половых органов, других участках кожи и слизистых оболочек;
- токсический эпидермальный некролиз (ТЭН, синдром Лайелла) (синдром является следствием обширного апоптоза кератиноцитов, что приводит к отслойке обширных участков кожи в местах дермоэпидермального соединения, пораженная кожа имеет вид ошпаренной кипятком).

Если Вы заметили один из описанных выше побочных эффектов, следует прекратить прием препарата Квадрофлю и немедленно обратиться к врачу!

Передозировка

В случае передозировки Квадрофлю следует немедленно обратиться к врачу. Быстрое оказание медицинской помощи является критически важным, даже если Вы не наблюдаете каких-либо признаков или симптомов.

Симптомы (обусловлены наличием парацетамола)

При передозировке парацетамола возможно развитие печеночной недостаточности, которая может привести к необходимости трансплантации печени или смерти.

Гепатотоксический эффект у взрослых проявляется при приеме парацетамола свыше 10-15 г.

При наличии факторов, оказывающих влияние на токсичность парацетамола для печени, (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»), поражение печени может возникать после приема парацетамола в количестве 5 г и более.

При длительном приеме препарата с превышением рекомендованной дозы препарат может оказывать нефротоксическое действие (почечная колика, неспецифическая бактериурия, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз).

В течение первых 24 часов после передозировки могут проявиться следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в желудке, бледность кожных покровов, анорексия, судороги, метаболический ацидоз. Через 1-2 суток определяются поражения печени (болезненность в области печени, повышение активности «печеночных ферментов»), возможно развитие нарушения углеводного обмена и метаболического ацидоза.

В тяжелых случаях передозировки в результате печеночной недостаточности может развиться энцефалопатия (нарушение функции мозга), кровотечения, гипогликемия, отек мозга, вплоть до летального исхода, необходимость трансплантации печени, смерть. Также возможно развитие острой печеночной недостаточности с острым тубулярным некрозом, характерными признаками которого является боль в поясничной области,

гематурия, протеинурия, при этом тяжелое поражение печени может отсутствовать. Отмечались случаи сердечной аритмии, панкреатита.

Лечение

Немедленная госпитализация. В случае подозрения на передозировку препаратом Квадрофлю необходимо прекратить применение препарата и немедленно обратиться за врачебной помощью. Симптомы могут быть ограничены тошнотой или рвотой и не соответствовать тяжести передозировки или риску повреждения органов. Следует определить уровень парацетамола в плазме крови, но не ранее чем через 4 часа после передозировки (более ранние результаты могут быть недостоверны).

Лабораторные исследования активности микросомальных ферментов печени следует проводить в начале лечения и затем – каждые 24 ч.

Симптоматическое лечение: в течение 1 часа после передозировки рекомендуется промывание желудка и прием энтеросорбентов (активированный уголь и т.п.). При отсутствии рвоты до поступления в стационар возможно применение метионина.

Введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона - метионина наиболее эффективно в первые 8-9 часов после передозировки, ацетилцистеина – в течение 8 часов, т.к. со временем эффективность антидота резко падает. При необходимости вводят ацетилцистеин внутривенно.

Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина и ацетилцистеина) определяется концентрацией парацетамола в крови, а также временем, прошедшим после его приема.

В большинстве случаев активность микросомальных ферментов печени нормализуется в течение 1-2 недель. В очень тяжелых случаях может потребоваться пересадка печени.

Лечение пациентов с серьезным нарушением функции печени через 24 часа после приема парацетамола должно проводиться совместно со специалистами токсикологического центра или специализированного отделения заболеваний печени.

Кофеин

Симптомы острой передозировки: абдоминальная боль; рвота; приливы крови к лицу; лихорадка; озноб; возбуждение; бессонница; раздражительность; потеря аппетита; слабость; тремор; повышенный мышечный тонус; состояние измененного сознания; бред; галлюцинации; повышение артериального давления с последующей гипотензией, тахикардия; тахипноэ; повышение диуреза; гипокалиемия; гипонатриемия; гипергликемия; метаболический ацидоз; судороги; миоклония и рабдомиолиз; наджелудочковые и желудочковые аритмии.

Симптомы хронической интоксикации кофеином («кофеинизм»): раздражительность; бессонница; беспокойство; эмоциональная лабильность; хроническая боль в животе.

Хлорфенамин

Симптомы: угнетение ЦНС; гипертермия; антихолинергический синдром (мидриаз, приливы крови к лицу, лихорадка, сухость во рту, задержка мочи, парез кишечника); тахикардия; гипотензия; гипертензия; тошнота; рвота; возбуждение; дезориентация; галлюцинации; психоз; судороги; аритмии. Редко у пациентов с ажитацией, судорогами или у пациентов в коме развивается рабдомиолиз и почечная недостаточность.

Фенилэфрин

Симптомы: тошнота; рвота; раздражительность; возбуждение; бессонница; психоз; судороги; ощущение сердцебиения; тахикардия; повышение артериального давления; рефлекторная брадикардия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние парацетамола

Усиливает эффекты *ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), седативных препаратов, этанола.*

Антидепрессанты, противопаркинсонические средства, антипсихотические средства, фенотиазиновые производные – повышают риск развития задержки мочи, сухости во рту, запоров.

Глюкокортикостероиды увеличивают риск развития глаукомы.

Ингибиторы микросомального окисления (циметидин) снижают риск гепатотоксического действия.

Метоклопрамид и домперидон увеличивают, а *колестирамин* снижает скорость всасывания парацетамола.

Парацетамол снижает эффективность *урикозурических* препаратов.

При одновременном назначении с *барбитуратами, дифенином, карбамазепином, рифампицином, изониазидом, зидовудином* и другими индукторами микросомальных ферментов печени повышается риск развития гепатотоксического действия парацетамола.

При совместном применении *хлорамфеникола* и парацетамола период полувыведения хлорамфеникола может увеличиваться.

У большинства пациентов, длительно принимающих *варфарин*, редкое использование парацетамола, как правило, мало или вообще не влияет на международное нормализованное отношение (МНО). Однако, при продолжительном регулярном использовании парацетамол усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (варфарина и других производных кумарина), что увеличивает риск кровотечений.

Влияние кофеина

Однократный прием большой дозы кофеина способствует увеличению экскреции лития почками. Резкое прекращение приема кофеина может привести к увеличению концентрации лития в сыворотке крови.

Влияние хлорфенамина

Хлорфенамин при одновременном приеме с *ингибиторами моноаминооксидазы (МАО), фуразолидоном* может привести к гипертоническому кризу, возбуждению, гиперпирексии.

Влияние фенилэфрина

Одновременное применение фенилэфрина с *дигоксином* и другими *сердечными гликозидами* может увеличить риск развития аритмии и инфаркта миокарда.

Фенилэфрин при приеме с *ингибиторами МАО* может приводить к повышению артериального давления.

Фенилэфрин снижает эффективность действия *бета-адреноблокаторов и антигипертензивных* препаратов.

Трициклические антидепрессанты усиливают адреномиметическое действие фенилэфрина.

Одновременное назначение *галотана* и фенилэфрина повышает риск развития желудочковой аритмии.

Фенилэфрин снижает гипотензивное действие *гуанетидина*, который в свою очередь усиливает альфа-адреномиметическую активность фенилэфрина.

Особые указания

В период лечения препаратом Квадрофлю следует воздержаться от приема алкоголя, снотворных и анксиолитических (транквилизаторы) лекарственных средств. Не принимать вместе с другими лекарственными средствами, содержащими парацетамол.

Если симптомы заболевания ухудшаются, сохраняются или после 3-5 дней появляются новые, следует прекратить его прием и проконсультироваться с врачом.

Препарат Квадрофлю может вызывать сонливость.

Пациенты с патологией сердца и заболеваниями щитовидной железы не должны принимать препарат Квадрофлю без консультации врача.

Препарат Квадрофлю содержит компоненты, способные вызывать аллергические реакции, в том числе отсроченные.

Специальных мер предосторожности при утилизации неиспользованного препарата не предусмотрено. Если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности – не выбрасывайте его в сточные воды или на улицу. Поместите лекарственное

средство в пакет и положите в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Квадрофлю может вызывать сонливость. В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, 30 мг + 500 мг + 10 мг + 2 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 50 таблеток в банки темного стекла для хранения лекарственных средств в комплекте с крышкой натягиваемой из полиэтилена или крышкой навинчиваемой из полиэтилена.

1 банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (в пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Производитель/Организация, принимающая претензии/Владелец РУ:

ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия,

249096, Калужская обл., Малоярославецкий район, г. Малоярославец,

ул. Коммунистическая, д. 115.

Тел./факс: + 7 (48431) 2-27-18.

Генеральный директор

ООО НПО «ФармВИЛАР» Калиниченко К.Ю.