МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006775/09-181220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАФФЕТИН® КОЛД (CAFFETIN® COLD)

Регистрационный номер: ЛСР-006775/09
Торговое наименование: КАФФЕТИН® КОЛД
Международное непатентованное или группировочное наименование: декстрометорфан + парацетамол + псевдоэфедрин + [аскорбиновая кислота]
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
Одна таблетка содержит:
Действующие вещества: декстрометорфана гидробромид 15,00 мг; парацетамол 500,00 мг; псевдоэфедрина гидрохлорид 30,00 мг; аскорбиновая кислота (в виде 95 % гранулята) 60,00 мг (63,16 мг).
Вспомогательные вещества: гипромеллоза (в составе гранулята аскорбиновой кислоты*), целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, повидон К30, кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, тальк, магния стеарат;
Оболочка: опадрай II белый 85F18422 (поливиниловый спирт, частично гидролизованный, макрогол 3350, титана диоксид, тальк), опадрай II синий 85F20400 (поливиниловый спирт, частично гидролизованный, макрогол 3350, титана диоксид, тальк, краситель индигокармин Е 132).

* Аскорбиновая кислота используется в виде гранулята: 1 г гранулята содержит 950 мг аскорбиновой кислоты (95 %) и 50 мг гипромеллозы (5 %).

Описание: Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: средство для устранения симптомов ОРЗ и «простуды» (анальгезирующее ненаркотическое средство + симпатомиметическое средство + противокашлевое опиоидное средство + витамин).

Код АТХ: R01BA52

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Парацетамол обладает обезболивающим и жаропонижающим действием. Механизм его действия предположительно заключается в подавлении синтеза простагландинов, преимущественно в центральной нервной системе. Отсутствие подавления периферического синтеза простагландинов дает парацетамолу значимые фармакологические преимущества, такие как сохранение защитных простагландинов в желудочно-кишечном тракте. Поэтому парацетамол особенно подходит для пациентов, имеющих в анамнезе заболевания или одновременно получающих препараты, при которых подавление периферического синтеза тпростагландинов являлось бы нежелательным (например, пациенты с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе или пациенты пожилого возраста).

Псевдоэфедрин способствует сужению сосудов слизистой оболочки носа и глотки, уменьшает отечность, что приводит к уменьшению секреции в полости носа и облегчению носового дыхания.
Декстрометорфан действует на кашлевой центр и повышает кашлевой порог, что приводит к уменьшению сухого кашля, связанного с раздражением слизистой оболочки носоглотки при большинстве «простудных» заболеваний.
Аскорбиновая кислота восполняет дефицит витамина С при «простудных» заболеваниях.

Фармакокинетика

Парацетамол быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации в плазме - 0,5-2 ч; максимальная концентрация в плазме - 5-20 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови - 15 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Менее 1 % от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10-15 мг/кг.
В терапевтических концентрациях связывание с белками плазмы крови является минимальным.
Метаболизируется в печени (90-95 %) тремя основными путями: 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 участвует изофермент CYP2E1.
Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1-4 ч. Парацетамол выводится почками в виде метаболитов, преимущественно глюкуронидных и сульфатных конъюгатов, менее 5 % выделяется в неизмененном виде. У пожилых пациентов снижается клиренс препарата и увеличивается $T_{1/2}$.
Псевдоэфедрин хорошо абсорбируется после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2 ч. $T_{1/2}$ составляет примерно 5,5 ч. Псевдоэфедрин частично метаболизируется в печени с образованием активного метаболита и выводится с мочой.
Декстрометорфан хорошо абсорбируется после приема внутрь, и максимальная концентрация в плазме крови обычно достигается через 2 ч. Декстрометорфан метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов.
Декстрометорфан подвергается быстрому и полному метаболизму при первом прохождении через печень, при пероральном приеме, путём генетически контролируемого О-деметилирования, которое является основным способом фармакокинетики декстрометорфана у добровольцев.
По-видимому, существуют различные фенотипы для этого процесса окисления, что приводит к высокой вариабельности фармакокинетических параметров между субъектами.
Неметаболизированный декстрометорфан вместе с тремя деметилированными метаболитами морфинана: декстрорфаном (также известным как 3-гидрокси-N-метилморфинан), 3-гидроксиморфинаном и 3-метоксиморфинаном были идентифицированы как сопряженные продукты в моче.
Декстрорфан, который также обладает противокашлевым действием, является основным метаболитом. У некоторых людей обмен веществ протекает медленнее, и неизмененный декстрометорфан преобладает в крови и моче.
Аскорбиновая кислота полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и хорошо распределяется в тканях организма. Аскорбиновая кислота обратимо окисляется в дегидроксиаскорбиновую кислоту, и частично метаболизируется в аскорбат-2-сульфат; выводится с мочой. Связь аскорбиновой кислоты с белками плазмы крови составляет 25 %.

Показания к применению
Симптоматическое лечение «простуды» и гриппа (головная боль, мышечная боль, боли в горле, повышенная температура тела, сухой кашель, насморк, заложенность носа и придаточных пазух носа).

Противопоказания
Повышенная чувствительность к препарату или какому-либо его компоненту.
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия.
Тяжелые нарушения функции печени или почек, гепатит.
Тромбофлебит, склонность к тромбозам.
Одновременный прием трициклических антидепрессантов, противопаркинсонических лекарственных средств, ингибиторов моноаминоксидазы (в т.ч. в течение 14 дней после их отмены).
Врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
Детский возраст до 12 лет.
Беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью
Доброкачественная гипербилирубинемия (в т.ч. синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), сердечно-сосудистые заболевания (в т.ч. тахиаритмии), серповидноклеточная анемия, сидеробластная анемия, лейкемия, полицитемия, заболевания почек, мочекаменная болезнь, гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи, сахарный диабет, бронхиальная астма, ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), обезвоживание, алкоголизм, алкогольное поражение печени, гипертиреоз, закрытоугольная глаукома, ослабленные и страдающие истощением пациенты, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Препарат противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы
Рекомендуемая доза препарата Каффетин® Колд для взрослых и детей старше 12 лет составляет одну таблетку 4 раза в день. Можно принять и 2 таблетки сразу. Интервал между дозами должен быть не менее 4 ч. Максимальная разовая доза – 2 таблетки, а максимальная суточная доза – 2 таблетки 4 раза в течение 24 ч.
Если лихорадка сохраняется более 3-х дней с начала лечения, а кашель более 5 дней, следует обратиться к врачу.

Побочное действие
Частота нежелательных реакций (НР), указанных ниже, приведена в соответствии со следующей классификацией: очень часто (≥ 10 %); часто (≥ 1 % и < 10 %); нечасто (≥ 0,1 % и < 1 %); редко (≥ 0,01 % и < 0,1 %); очень редко (< 0,01 %); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).
Парацетамол
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:
Очень редко: анемия, тромбоцитопения.
Частота неизвестна: агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы:
Очень редко: анафилаксия, кожные реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень редко: бронхоспазм (у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и другим противовоспалительным препаратам).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:
Очень редко: нарушение функции печени,
Частота неизвестна: при длительном применении в больших дозах – гепатотоксичность.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
Частота неизвестна: при длительном применении в больших дозах – нефротоксичность (почечная колика, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз).
Аскорбиновая кислота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:
Частота неизвестна: гемолитическая анемия, тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритропения, нейтрофильный лейкоцитоз, гипокалиемия.
Нарушения со стороны иммунной системы:
Частота неизвестна: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи), кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
Частота неизвестна: раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
При приеме аскорбиновой кислоты более 600 мг/сут возможна умеренная поллакиурия.
Декстрометорфан
Нарушения со стороны иммунной системы:
Частота неизвестна: кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
Частота неизвестна: желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота.
Нарушения со стороны нервной системы:
Частота неизвестна: сонливость.
Псевдоэфедрин
Нарушения со стороны иммунной системы:
Частота неизвестна: кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек; синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
Частота неизвестна: тяжелые кожные реакции, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
Частота неизвестна: ишемический колит, сухость во рту.
Нарушения со стороны органов зрения:
Частота неизвестна: ишемическая оптическая нейропатия.
Нарушения со стороны сосудов:
Частота неизвестна: повышение артериального давления.
Нарушения со стороны сердца:
Частота неизвестна: тахикардия, ощущение сердцебиения.
Нарушения со стороны нервной системы:
Частота неизвестна: нарушения сна, сонливость, раздражительность, возбуждение, беспокойство, головокружение.

Передозировка
Симптомы
Парацетамол
Передозировка парацетамолом может сопровождаться бледностью кожных покровов, анорексией, тошнотой, рвотой, абдоминальной болью, нарушением функции печени вплоть до поражения печени. Поражение печени является дозозависимым осложнением передозировки парацетамолом (прием свыше 10 г парацетамола) и клинические симптомы могут появиться через 1-6 дней после приема препарата. Выраженность передозировки

зависит от дозы парацетамола. Выражен риск передозировки парацетамолом особенно у пожилых людей, детей, у пациентов, страдающих истощением и пациентов, принимающих индукторы микросомальных ферментов печени, а также в случаях хронического алкоголизма. Передозировка парацетамола может привести к печеночной недостаточности, энцефалопатии и смерти.

Псевдоэфедрин

Передозировка псевдоэфедрином может сопровождаться раздражительностью, беспокойством, тремором, судорогами, ощущением сердцебиения, аритмией, артериальной гипертензией.

Декстрометорфан

Передозировка декстрометорфаном может сопровождаться тошнотой, рвотой, дистонией, возбуждением, спутанностью сознания, сонливостью, ступором, нистагмом, кардиотоксичностью (тахикардия, нарушения ЭКГ, включая удлинение интервала QT), атаксией, токсическим психозом со зрительными галлюцинациями, повышенной возбудимостью.

В случае сильной передозировки могут наблюдаться следующие симптомы: кома, угнетение дыхания, судороги.

Аскорбиновая кислота

Аскорбиновая кислота обычно хорошо переносится. Сообщается, что большие дозы вызывают диарею и другие желудочно-кишечные расстройства. Также было заявлено, что большие дозы могут привести к гипероксалурии и образованию почечных преципитатов оксалата. Большие дозы аскорбиновой кислоты вызывают гемолиз у пациентов с дефицитом G6PD.

Лечение

Промывание желудка в первые 6 ч, с последующим назначением активированного угля, введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона - метионина через 8-9 ч после передозировки и ацетилцистеина - через 12 ч, симптоматическая терапия для поддержания сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности.

Можно принять активированный уголь пациентам с неразвившимися симптомами, которые получили передозировку декстрометорфаном в течение прошедшего часа.

При передозировке декстрометорфаном, пациенты, которые находятся в седативном или коматозном состоянии, может быть применен налоксон в стандартных дозах для лечения передозировки опиоидами. Могут быть использованы бензодиазепины, в том числе показанные для лечения судорог, и внешние охлаждающие меры при гипертермии от серотонинового синдрома.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Длительное совместное применение парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) повышает риск развития «анальгетической» нефропатии и почечного папиллярного некроза, ускоряет наступление терминальной стадии почечной недостаточности.

Одновременное длительное назначение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почки и мочевого пузыря.

Метоклопрамид и домперидон увеличивают скорость всасывания парацетамола, а колестирамин - уменьшает.

Парацетамол может снижать эффективность урикозурических препаратов.

Парацетамол может увеличить период полувыведения хлорамфеникола в 5 раз.

Сопутствующее применение парацетамола в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтных лекарственных средств (варфарина и других кумаринов), что увеличивает риск кровотечений

Барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, этанол, рифампицин, зидовудин, флумецинол, фенилбутазон, препараты зверобоя продырявленного, трициклические

антидепрессанты и другие индукторы микросомального окисления увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обусловливает возможность развития тяжелого поражения печени при небольших передозировках.
Одновременный прием парацетамола и алкогольных напитков повышает риск развития поражения печени и острого панкреатита.
Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин) снижают риски гепатотоксического действия.
Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола.
Дифлунисал повышает плазменную концентрацию парацетамола на 50 %, тем самым повышая риск развития гепатотоксичности.
При одновременном применении псевдоэфедрина с другими симпатомиметическими лекарственными средствами возможно аддитивное действие и развитие токсических эффектов; с ингибиторами моноаминоксидазы - возможно развитие гипертонического криза, гиперпирексии и тяжелых сердечных аритмий (применять препарат можно не ранее, чем через 2 недели после прекращения приема ингибиторов моноаминоксидазы). Пропранолол может усиливать прессорный эффект псевдоэфедрина; псевдоэфедрин может уменьшать гипотензивное действие резерпина, метилдопы, альфа- и бета-адреноблокаторов, мекамиламина и алкалоидов чемерицы.
Одновременное применение декстрометорфана и ингибиторов МАО может привести к серотониновому синдрому (тошнота, артериальная гипотензия, тремор ног, мышечный спазм, повышение температуры тела, даже остановка сердца).
Амиодарон, флуоксетин, хинидин, ингибируя систему цитохрома Р450, могут повышать концентрацию декстрометорфана в крови.
Ингибиторы CYP2D6. Декстрометорфан метаболизируется при участии цитохрома CYP2D6 при первом прохождении через печень. Одновременное применение мощных ингибиторов фермента CYP2D6 может увеличить концентрацию декстрометорфана в организме до уровня, многократно превышающего норму. Это увеличивает риск токсических эффектов декстрометорфана для пациента (возбуждение, спутанность сознания, тремор, бессонница, диарея и угнетение дыхания) и развитие серотонинового синдрома. К мощным ингибиторам фермента CYP2D6 относятся флуоксетин, пароксетин, хинидин и тербинафин. При одновременном приеме с хинидином концентрация декстрометорфана в плазме крови увеличивалась до 20 раз, что усиливало неблагоприятные эффекты препарата на ЦНС. Амиодарон, флекаинид и пропафенон, сертралин, бупропион, метадон, цинакальцет, галоперидол, перфеназин и тиоридазин также оказывают аналогичное влияние на метаболизм декстрометорфана. Если необходимо одновременное применение ингибиторов CYP2D6 и декстрометорфана, пациент должен находиться под наблюдением, и может потребоваться уменьшение дозы декстрометорфана.
Алкоголь может усугубить побочные реакции декстрометорфана.
Аскорбиновая кислота увеличивает риск развития кристаллурии при лечении салицилатами и сульфаниламидами короткого действия, замедляет выведение почками кислот, увеличивает выведение лекарственных средств, имеющих щелочную реакцию (в т.ч. алкалоидов), снижает концентрацию в крови пероральных контрацептивов.

Особые указания
Не применять другие препараты, содержащие парацетамол, так как это может привести к передозировке. При передозировке парацетамола возможно развитие печеночной недостаточности, которая может привести к необходимости трансплантации печени или смерти. Сопутствующее заболевание печени повышает риск повреждения печени при приеме препарата.
Пациентам, у которых диагностировано нарушение функции печени или почек, необходимо сообщить об этом врачу, прежде чем принимать препарат.

Пациенты с дефицитом глутатиона вследствие расстройства пищевого поведения, цистического фиброза, ВИЧ-инфекции, голодания, истощения, подвержены передозировке, поэтому необходимо соблюдать меры предосторожности. Зарегистрированы случаи нарушения функции печени/печеночной недостаточности у пациентов с пониженным уровнем глутатиона, например, у крайне истощенных пациентов, страдающих анорексией, с низким индексом массы тела, у пациентов с тяжелой хронической алкогольной зависимостью или сепсисом.

Прием препарата пациентами с низким уровнем глутатиона может повышать риск развития метаболического ацидоза.

При проведении анализов на определение мочевой кислоты и содержания глюкозы в крови следует сообщить врачу о приеме препарата. Во избежание токсического поражения печени препарат, в связи с содержанием в нем парацетамола, не следует сочетать с этанолсодержащими препаратами и напитками, а также принимать людям, склонным к хроническому потреблению алкоголя.

В период лечения проводят контроль показателей периферической крови и функционального состояния печени.

При применении псевдоэфедринсодержащих препаратов могут возникнуть серьезные кожные реакции, такие как острый генерализованный экзантематозный пустулез. Острое пустулёзное высыпание может произойти в течение первых 2 дней лечения с лихорадкой и многочисленными небольшими, в основном нефолликулярными, пустулами, возникающими при широко распространенной отечной эритеме и в основном локализованными на кожных складках, туловище и верхних конечностях. За пациентами следует вести тщательный контроль. Если наблюдаются такие признаки и симптомы, как гипертермия, эритема или множество мелких гнойничков, применение препарата следует прекратить и при необходимости принять соответствующие меры.

Сообщалось о некоторых случаях ишемического колита, связанных с приемом псевдоэфедрина.

Следует прекратить применение псевдоэфедрина и обратиться за медицинской помощью, при возникновении внезапной боли в животе, ректального кровотечения или других симптомов ишемического колита.

Сообщалось о случаях ишемической оптической нейропатии при применении псевдоэфедрина.

Прием псевдоэфедрина следует прекратить при внезапной потере зрения или снижении остроты зрения, например при скотоме.

Сообщалось о случаях злоупотребления декстрометорфаном и появления зависимости. Особенно рекомендуется соблюдать осторожность при применении у подростков и молодых людей, а также у пациентов со случаями злоупотребления наркотиками или психоактивными веществами в анамнезе.

Декстрометорфан метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450 2D6. Активность этого фермента определяется генетически. У около 10 % населения от общей популяции метаболизм CYP2D6 является пониженным. Такие пациенты при одновременном применении ингибиторов CYP2D6 могут почувствовать симптомы передозировки и/или увеличение продолжительности действия декстрометорфана. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении пациентам, имеющим пониженный метаболизм CYP2D6 или использующих ингибиторы CYP2D6 (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

Серотониновый синдром: серотонинергические эффекты, включая развитие потенциально опасного для жизни серотонинового синдрома, были зарегистрированы для декстрометорфана при одновременном применении с серотонинергическими агентами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), препараты, которые нарушают метаболизм серотонина (включая ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)) и ингибиторы CYP2D6.

Серотониновый синдром может включать в себя изменения психического статуса, вегетативную нестабильность, нервно-мышечные нарушения и/или желудочно-кишечные симптомы.
При подозрении на серотониновый синдром лечение препаратом Каффетин® Колд следует прекратить.
В период лечения необходимо воздерживаться от употребления этанола (возможно развитие гепатотоксичного действия) и кофеина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
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, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг + 500 мг + 30 мг + 60 мг.
Первичная упаковка: по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/ПВДХ.
Вторичная упаковка: по 1 блистеру (10 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности
2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель:
АЛКАЛОИД АД Скопье
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония

Владелец регистрационного удостоверения:
АЛКАЛОИД АД Скопье
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония

Организация, принимающая претензии от потребителей:
ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
Российская Федерация, 119048, Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 2.
Тел./факс: (495) 502-92-97
E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

Представитель фирмы



М.Л. Знакомова