ЛСР-006775/09 от 07.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Регистрация МЗ №4226083)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Каффетин® Колд

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

АЛКАЛОИД АД Скопье, Республика Северная Македония

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Международное непатентованное или группировочное наименование: декстрометорфан + парацетамол + псевдоэфедрин + [аскорбиновая кислота]	**Международное непатентованное или группировочное наименование:** аскорбиновая кислота + декстрометорфан + парацетамол + псевдоэфедрин
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 %).	**Состав:** Одна таблетка содержит: *Действующие вещества:* декстрометорфана гидробромид 15,00 мг; парацетамол 500,00 мг; псевдоэфедрина гидрохлорид 30,00 мг; аскорбиновая кислота 60,00 мг. *Вспомогательные вещества:* гипромеллоза, 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).
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Парацетамол обладает обезболивающим и	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Парацетамол обладает обезболивающим и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Входящий МЗ №4226083)

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*** …	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 простагландинов 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. Тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления и аллергических реакций. Регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, интерферона). Способствует фагоцитозу, повышает устойчивость организма к инфекциям. Аскорбиновая кислота вносит существенный вклад в синтез внутриклеточных веществ (мукополисахаридов), которые одновременно с волокнами коллагена отвечают за целостность стенок капилляров. Улучшает переносимость парацетамола и удлиняет его действие (связано с периодом полувыведения). ***Фармакокинетика*** …

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Входящий МЗ №4226083)

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 воз-	**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. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола с флуклоксациллином, поскольку одновременный прием связан с риском возникновения метаболического ацидоза с увеличенным анионным интервалом, особенно у пациентов с факторами риска (см. раздел «Особые указания»). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Входящий МЗ №4226083)

можно 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	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. Амио-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Входящий МЗ №4226083)

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.	дарон, 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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Входящий МЗ №4226083)

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 соблю-	риск развития метаболического ацидоза. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола с флуклоксациллином из-за повышенного риска метаболического ацидоза с увеличенным анионным интервалом (HAGMA), особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, сепсисом, недоеданием и другими источниками дефицита глутатиона (например, хронический алкоголизм), а также тем, кто принимает максимальные суточные дозы парацетамола. Рекомендуется тщательный мониторинг, включая определение уровня 5-оксопролина в моче. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Входящий МЗ №4226083)

дать 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.	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-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2023 № 17164
(Входящий МЗ №4226083)

	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.
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.	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг + 15 мг + 500 мг + 30 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.

Представитель фирмы Е.В. Посконная