

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Caffetin tablete


2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 250 mg paracetamola, 210 mg propifenazona, 50 mg kofeina i 10 mg kodeinfosfat seskvihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele, okrugle tablete s obrađenim rubom, promjera približno 13 mm. Zaštitni znak Alkaloida  utisnut je na jednoj strani tablete, a naziv lijeka „CAFFETIN“ na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Caffetin je indiciran u odraslih bolesnika za kratkotrajno liječenje akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom samog paracetamola, ibuprofena ili acetilsalicilne kiseline.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Trajanje liječenja potrebno je ograničiti na 3 dana. Ako nije postignuto učinkovito ublažavanje boli, bolesnike/njegovatelje je potrebno savjetovati da potraže mišljenje liječnika.

Odrasli

1-2 tablete najviše 3 puta dnevno. Maksimalna dnevna doza (u razdoblju od 24 sata) iznosi 6 tableta. Vremenski razmak između dvije pojedinačne doze: 4 do 6 sati.

Pedijatrijska populacija

Lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Potreban je oprez pri primjeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Ovaj lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Potreban je oprez pri primjeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Ovaj lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na paracetamol, propifenazon, kofein, kodein, opioidne analgetike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije.

Akutna intermitentna porfirija.

Manjak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Kod žena tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6).

Kod bolesnika za koje se zna da su vrlo brzi metabolizatori putem CYP2D6.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Caffetin je kombinirani analgetik, koji se ne smije koristiti za dugotrajnu primjenu. Zbog sadržaja kodeina postoji rizik od razvoja ovisnosti kod primjene dulje od 3 dana.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Metabolizam CYP2D6

Kodein se metabolizira preko jetrenog enzima CYP2D6 u svoj aktivni metabolit morfin. Ako bolesnik ima deficijenciju ovog enzima ili ga uopće ne posjeduje, neće se postići odgovarajući analgetički učinak. Procjenjuje se da do 7 % bijele populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ako je bolesnik opsežni ili vrlo brzi metabolizator, čak i kod propisanih uobičajenih doza, postoji povećani rizik od razvoja nuspojava zbog toksičnosti opioida. Ovi bolesnici brzo pretvaraju kodein u morfin što rezultira neočekivano višim dozama morfina u serumu.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju zbunjenost, pospanost, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i manjak apetita. U teškim slučajevima može uključivati simptome cirkulacijske i respiratorne depresije, koja može ugrožavati život i vrlo rijetko biti fatalna.

Procjene prevalencije bolesnika koji su vrlo brzi metabolizatori u različitim populacijama, prikazane su sažeto u tablici u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afrička/etiopijska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bijela	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1%-2%

Rizik pri istodobnoj primjeni sa sedativima kao što su benzodiazepini ili drugi slični lijekovi

Istodobna primjena lijeka Caffetin i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili drugi slični lijekovi može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobna primjena s takvim sedativima treba biti rezervirana za bolesnike za koje nisu moguće zamjenske metode liječenja. Ako se donese odluka o primjeni lijeka Caffetin istodobno sa sedativima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće.

Takve bolesnike treba pažljivo pratiti radi znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Moguć je nastanak simptoma ustezanja.

Bolesnike treba savjetovati da ne uzimaju istodobno druge lijekove koji sadrže paracetamol, propifenazon, kofein ili kodein.

Oprez je neophodan u bolesnika s oslabljenom bubrežnom, jetrenom ili respiratornom funkcijom, u bolesnika s krvnom diskrazijom ili supresijom koštane srži.

Opasnost od pojave neutropenije i agranulocitoze prisutna je najviše uslijed sadržaja propifenazona. Ako se uz primjenu Caffetina javе takve reakcije (povišena temperatura, upala grla, ulceracije i čirevi u ustima, perianalni apscesi, smanjenje broja granulocita), primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Bolesnici koji boluju od opstruktivne bolesti crijeva ili akutne abdominalne bolesti trebaju konzultirati liječnika prije primjene Caffetina.

Bolesnici s kolecistektomijom u anamnezi trebaju konzultirati liječnika prije primjene Caffetina jer je moguć razvoj pankreatitisa u takvih bolesnika.

Pretjeranu primjenu kofeina (npr. kave, čaja itd.) treba izbjegavati za vrijeme primjene Caffetina. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka i alkohola.

Lijekovi koji sadrže kodein mogu biti uzrok pozitivnom rezultatu anti-doping testa.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Paracetamol

Ako se preparati paracetamola koriste istodobno uz Caffetin, moguća je pojava predoziranja paracetamolom.

Primjena metoklopramida i domperidona može povećati apsorpciju paracetamola dok primjena kolestiramina može smanjiti apsorpciju paracetamola.

Dugotrajna svakodnevna primjena paracetamola može povećati učinak oralnih antikoagulansa (acenokumarol, varfarin) što može imati za posljedicu povećani rizik od nastanka krvarenja.

Paracetamol može produljiti izlučivanje kloramfenikola.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4).

Uporaba lijekova koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime (antikonvulzivi) može povećati opseg metabolizma paracetamola, što rezultira smanjenim plazmatskim koncentracijama lijeka.

Kodein

Kodein se metabolizira preko jetrenog enzima CYP2D6 u svoj aktivni metabolit morfin. Lijekovi koji inhibiraju aktivnost enzima CYP2D6 mogu smanjiti analgetski učinak kodeina.

Bolesnike koji uzimaju kodein i umjerene do jake inhibitore enzima CYP2D6 (kao što su cimetidin, kinidin, fluoksetin, paroksetin, bupropion, cinakalcet, metadon, abirateron) potrebno je primjereno nadzirati zbog smanjene učinkovitosti. Ako je potrebno, treba razmotriti prilagodbu liječenja.

Može biti teško postići adekvatnu analgeziju kada se daje potpuni opioidni agonist u bolesnika koji primaju buprenorfin. Potencijal za predoziranje postoji i kod punog agonista, osobito kada se pokušava prevladati djelomični agonistički učinak buprenorfina ili kada se razine buprenorfina u plazmi smanjuju.

Nalokson djeluje kao antagonist analgetičkih, CNS i respiratornih depresivnih učinaka opioidnih analgetika. Naltrekson također blokira terapijski učinak opioida.

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini i lijekovi srodni benzodiazepinima: istodobna primjena lijekova koji sadrže opioide i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni

benzodiazepinima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Istodobna primjena mišićnih relaksansa i kodeina može imati aditivni učinak na depresiju respiratornog sustava.

Bolesnicima koji primaju antipsihotike potrebno je oprezno davati opioidne analgetike, jer se mogu javiti pojačani hipotenzivni i sedativni učinci.

Istodobna primjena opioidnih agonista i oralnih inhibitora enzima P2Y12 može odgoditi i smanjiti apsorpciju oralnih inhibitora enzima P2Y12 kao što su klopidogrel, prasugrel i tikagrelol, vjerojatno zbog usporenog pražnjenja želuca.

Ne preporučuje se istodobna uporaba ovog lijeka s alkoholom, hipnoticima ili anksioliticima zbog pojačanja depresornog učinka kodeina na središnji živčani sustav.

Kofein

Primjena lijeka se također ne preporučuje uz stimulanse središnjeg živčanog sustava, MAO inhibitore i lijekove ili napitke koji sadrže kofein ili alkohol.

Uporaba Caffetina zajedno s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima može dovesti do neželjenih gastrointestinalnih učinaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu Caffetina tijekom trudnoće treba izbjegavati. Primjenu Caffetina treba izbjegavati i tijekom porođaja zbog opasnosti od nastanka respiratorne depresije kod novorođenčadi.

Nije utvrđeno da je Caffetin siguran za primjenu u trudnoći zbog mogućeg utjecaja na fetalni razvoj te mogućeg utjecaja na smanjenje porođajne težine i nastanka abortusa povezanih s primjenom kofeina.

Dojenje

Kodein se ne smije uzimati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Pri normalnim terapijskim dozama kodeina, njegovi aktivni metaboliti mogu biti prisutni u majčinom mlijeku u vrlo niskim dozama i malo je vjerojatno da će imati utjecaj na dojenče. Međutim, ako je bolesnica vrlo brzi metabolizator putem CYP2D6, može doći do povišene razine aktivnog metabolita morfina u majčinom mlijeku što u vrlo rijetkim slučajevima može dovesti do opioidne toksičnosti u dojenčeta koja može biti fatalna.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Caffetin tablete mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima ili strojevima ako osjećaju omaglicu ili sediranost.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje su prijavljene kategorizirane su prema organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji. Učestalost pojavljivanja niže navedenih nuspojava je nepoznata, odnosno učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Paracetamol

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Trombocitopenija, agranulocitoza.

Poremećaji imunološkog sustava
Anafilaksija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Svrbež, angioedem, prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi teških kožnih reakcija, uključujući i Stevens Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Bronhospazam - zabilježi su slučajevi bronhospazma povezani s primjenom paracetamola, ali ovoj nuspojavi su obično podložni astmatičari preosjetljivi na aspirin i druge nesteroidne protuupalne lijekove.

Poremećaji jetre i žuči

Poremećaji funkcije jetre.

Kofein

Poremećaji središnjeg živčanog sustava

Omaglica, nervoza.

Kada se lijekovi koji sadrže kofein uzimaju istodobno s pripravcima koji sadrže kofein (npr. kava, čaj) povećava se unos kofeina i mogućnost za nastanak neželjenih učinaka kofeina kao što su: nesanica, uznemirenost, anksioznost, razdražljivost, glavobolje, palpitacije i gastrointestinalni poremećaji.

Kodein

Poremećaji imunološkog sustava

Angioedem.

Psihijatrijski poremećaji

Poremećeno stanje svijesti, halucinacije. Nakon dugotrajne uporabe lijeka može se razviti ovisnost.

Poremećaji probavnog sustava

Mučnina, povraćanje, konstipacija, dispepsija, suha usta, akutni pankreatitis u bolesnika koji su bili podvrgnuti kolecistektomiji.

Poremećaji živčanog sustava

Omaglica, pogoršanje glavobolje povezane s dugotrajnom primjenom, mamurnost.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Svrbež, znojenje.

Krvožilni poremećaji

Sinkopa.

Propifenazon

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Agranulocitoza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Crvenilo, urtikarija.

Poremećaji probavnog sustava

Mučnina, povraćanje, nadutost i abdominalna bol.

Poremećaji imunološkog sustava
Anafilaksija.

Poremećaji živčanog sustava
Omaglica, glavobolja, mamurnost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Dugotrajna primjena Caffetina ili njegova primjena u dozama većih od dopuštenih može dovesti do fizičke i psihičke ovisnosti. Mogući su simptomi sustezanja nakon prekida lijeka kao što su razdražljivost i uznemirenost.

Kodein

Učinak predoziranja je pojačan pri istodobnoj primjeni alkohola ili psihotropnih lijekova.

Simptomi i znakovi

Predoziranje je karakterizirano mučninom i povraćanjem u prvoj fazi. Akutna depresija centra za disanje može dovesti do cijanoze, usporenog disanja, mamurnosti, ataksije i rjeđe plućnog edema. Mogući su: mioza, konvulzije, kolaps i retencija urina. Opaženi su znakovi otpuštanja histamina.

Liječenje

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene simptomatske i suportivne mjere, uključujući osiguranje prohodnost dišnih puteva i praćenje vitalnih znakova dok bolesnik ne bude stabilan. Ako je do predoziranja došlo unutar jednog sata od primjene više od 350 mg ili u djece više od 5mg/kg kodeina, treba uzeti u obzir primjenu aktivnog ugljena.

Ako dođe do respiratorne depresije treba primijeniti nalokson. Nalokson je kompetitivni antagonist i ima kratko poluvrijeme života te su iz navedenih razloga potrebne visoke ponovljene doze naloksona u slučaju ozbiljnog trovanja. Potrebno je praćenje bolesnika najmanje 4 h nakon primjene odnosno u slučaju primjene oblika s produženim otpuštanjem najmanje 8 h nakon primjene.

Paracetamol

Moguće je oštećenje jetre u odraslih koji su uzeli 10 g ili više paracetamola. Primjena 5 g ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ako bolesnik ima faktore rizika (vidjeti niže u tekstu u nastavku).

Faktori rizika

Ako je bolesnik na dugoročnoj terapiji karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, gospinom travom ili nekim od drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime

ili

redovito konzumiraju alkohol u većim količinama

ili

ima smanjenju količinu glutaciona kao npr. u sljedećim stanjima: poremećaji hranjenja, cistična fibroza, HIV infekcije, gladovanje, kaheksija.

Simptomi i znakovi

Simptomi predoziranja paracetamola unutar prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bolovi u trbuhu. Oštećenje jetre se može dijagnosticirati 12-48 sati nakon primjene. Mogu nastati abnormalnosti metabolizma glukoze i metabolička acidoza. U teškim trovanjima, zatajenje jetre može dovesti do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, cerebralnog edema i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, na što upućuje bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može nastati čak i u odsutnosti ozbiljnih oštećenja jetre. Zabilježeni su slučajevi srčane aritmije i pankreatitisa.

Liječenje

Od izuzetnog je značaja odmah započeti liječenje predoziranja paracetamolom. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnika treba odmah uputiti u bolnicu kako bi primio hitnu medicinsku pomoć. Simptomi mogu biti ograničeni na mučnina ili povraćanje i ne odražavati težinu predoziranja ili rizik od oštećenja organa.

Treba uzeti u obzir liječenje aktivnim ugljenom ako je do predoziranja došlo unutar 1 sata od primjene paracetamola. Koncentraciju paracetamola u plazmi treba mjeriti 4 sata ili kasnije nakon ingestije paracetamola (ranije izmjerene koncentracije paracetamola su nepouzdana). Liječenje primjenom N-acetilcisteina može se započeti unutar 24 sata nakon primjene paracetamola, međutim, maksimalan zaštitni učinak je 8 sati nakon primjene. Učinkovitost antidota se brzo smanjuje nakon tog vremena. Ako je potrebno, bolesniku treba dati intravenski N-acetilcistein, u skladu s propisanim doziranjem. Ako bolesnik ne povraća, moguća je oralna primjena metionina kao alternativna metoda liječenja u udaljenim područjima izvan bolnice.

Kofein

Simptomi i znakovi

Predožiranje kofeinom može uzrokovati bol u epigastriju, povraćanje, pojačanu diurezu, tahikardiju ili srčane aritmije, stimulaciju SŽS-a (nesanicu, nemir, uzbuđenje, agitaciju, nervozu, tremor i konvulzije).

Liječenje

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene suportivne mjere (npr. hidraciju i praćenje vitalnih znakova). Primjena aktivnog ugljena može biti učinkovita unutar prvog sata nakon predoziranja kofeinom, ali se o primjeni aktivnog ugljena može razmisliti u slučaju da nije prošlo više od 4 sata od predoziranja. Učinci predoziranja na SŽS mogu se liječiti sedativima za intravensku primjenu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; Anilidi
ATK oznaka: N02BE51

Caffetin je poznata analgetička kombinacija. Od četiri djelatne tvari Caffetina analgetičko djelovanje dokazano je za tri: paracetamol, propifenazon, kodein, dok se kofein može smatrati kao pomoćno sredstvo koje potpomaže djelovanje analgetika. Kofein u kombinaciji omogućuje jednaki analgetički učinak uz 40% manje doze.

Paracetamol ima analgetički i antipiretički učinak. Paracetamol je centralno aktivni inhibitor ciklooksigenaze, učinkovit i široko primjenjivan analgetik u liječenju slabe do umjereno jake boli, dok su periferni učinci lijeka minimalni. On je učinkovit antipiretik, a zbog povezanosti aspirina s pojavom Reyeovog sindroma u djece, paracetamol je analgoantipiretik izbora. Antipiretički učinak je rezultat djelovanja paracetamola na hipotalamički termoregulacijski centar putem inhibicije sinteze prostaglandina.

Propifenazon ima analgetičko i antipiretičko djelovanje, uslijed inhibicije sinteze prostaglandina.

Kodein je slabi analgetik s centralnim djelovanjem. Učinak kodeina postiže se putem μ -opioidnih receptora, iako kodein ima slabi afinitet za navedene receptore. Do analgetičkog učinka zapravo dolazi radi njegove konverzije u morfin. Kodein se pokazao učinkovit, posebno u kombinaciji s drugim analgeticima kao što je paracetamol, kod akutne nociceptivne boli.

Kofein je stimulans središnjeg živčanog sustava i predstavlja djelotvoran analgetički dodatak. On je moćan kompetitivni inhibitor fosfodiesteraze.

Ova kombinacija koristi prednosti analgetičkog sinergizma uz primjenu relativno nižih doza djelatnih tvari u usporedbi s dozama koje se primjenjuju same. Niže doze pojedinih djelatnih tvari koje imaju različiti profil neželjenih učinaka omogućuju smanjenu incidenciju nuspojava.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Za ovaj kombinirani pripravak farmakokinetika nije od velikog značenja, osobito stoga što nije namijenjen za dugotrajnu terapiju tijekom koje je neophodno održavati terapijske koncentracije u plazmi. Lijek se koristi po potrebi ili u kratkotrajnim razdobljima.

Paracetamol

Paracetamol se brzo resorbira iz probavnog sustava uz postizanje vršne koncentracije već 10 - 60 minuta nakon oralne primjene. Paracetamol se metabolizira najvećim dijelom u jetri i izlučuje mokraćom, uglavnom kao glukuronid i konjugirani sulfat. Jedan od hidrosiliranih metabolita (N-acetil-p-benzokvinonimin) koji nastaje u vrlo malim količinama djelovanjem oksidaza u jetri i bubregu i koji se detoksicira konjugacijom s glutationom, može se akumulirati uslijed predoziranja paracetamolom i izazvati oštećenja tkiva. Poluvrijeme eliminacije paracetamola kreće se od 1 do 3 sata.

Propifenazon

Propifenazon se brzo i više od 90% resorbira iz probavnog sustava, uz vršnu serumsku koncentraciju 0,5 - 0,6 sati nakon oralne primjene. Metabolizira se ekstenzivno u jetri i izlučuje mokraćom i žuči u formi metabolita. Poluvrijeme eliminacije propifenazona kreće se od 2,1 - 2,4 sata. U kombinaciji s paracetamolom, propifenazon produljuje poluvrijeme eliminacije paracetamola za 40% (2-3 sata) što omogućuje produljeno djelovanje paracetamola i time smanjenje učestalosti uzimanja.

Kodein

Kodein ima sličan farmakološki profil. Nakon oralne primjene dobro se resorbira uz maksimalnu plazmatsku koncentraciju unutar 1-2 sata. Analgetičko djelovanje nastupa za 30-60 minuta a trajanje analgetičkog djelovanja je 4-8 sati. Kodein se metabolizira u jetri u slijedeće metabolite: morfin, norkodein, normorfin, hidrokodein itd. Eliminira se uglavnom putem bubrega: 90% (3-16% je nepromijenjenog oblika). Njegov poluvijek iznosi 2,5 - 3,5 sati.

Kofein

Kofein se brzo i potpuno resorbira. Distribuirao se u svim organima, uključujući mozak uz postizanje maksimalne serumске koncentracije za oko 15-45 minuta. Kofein se metabolizira u jetri; poluvrijeme eliminacije je 5 sati. Kofein potpomaže resorpciju ostalih djelatnih tvari u analgetičkoj kombinaciji.

U namjeri utvrđivanja biološke raspoloživosti Caffetin tableta obavljeno je farmakokinetičko istraživanje uspoređujući farmakokinetičke parametre (C_{max} , T_{max} i AUC), nakon jedne oralne doze Caffetin tablete i oralne otopine aktivnih tvari kao usporedbenog spoja. Dobiveni podaci pokazali su dobru biološku raspoloživost Caffetin tableta u usporedbi s vrijednostima dobivenim za Caffetin otopinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dugotrajno djelovanje analgetičke kombinacije sa sadržajem kofeina na psima i miševima nije pokazalo toksična djelovanja. Nisu bila zabilježena odstupanja u rezultatima krvnih pretraga niti u

rezultatima pretraga urina, kao ni patološke promjene koje bi se mogle zapaziti makroskopskim ili mikroskopskim pregledima.

Iako su neka istraživanja na životinjama nagovijestila da visoke doze paracetamola aplicirane dugotrajno mogu imati kancerogeni učinak, klinički podaci nisu potvrdili ovu hipotezu. Paracetamol nije pokazao mutageni potencijal primjenom testa Ames Salmonella mikrosomske aktivacije, Basc testa na germinativnim stanicama Drosophila i mikronukleusnog testa na koštanoj srži miša. U toksikološkim animalnim studijama visoke doze paracetamola su uvjetovale pojavu testikularne atrofije i inhibiciju spermatogeneze, ali povezanost ovih podataka s mogućom pojavom u ljudi nije potvrđena. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

Toksikološke studije na životinjama nisu pokazale značajnije toksične učinke propifenazona. Znaci teratogenosti, embriotoksičnosti ili kancerogenosti nisu zabilježeni.

Za kodein, istraživanja nisu pokazala kancerogena ili mutagena djelovanja u brojnim pokusima, uključujući pokuse mikronukleusne i spermalne abnormalnosti i u Salmonella testiranju. Animalne fetalne studije su pokazale poremećaje osifikacije. Kodein prolazi placentarnu barijeru, tako da uporaba kodeina tijekom trudnoće može dovesti do fetalne fizičke ovisnosti, što može dovesti do pojave apstinencijskog sindroma novorođenčadi.

Sposobnost kofeina da katalizira produkciju N-nitrozamina u probavnom traktu, aktualizira pitanje karcinogenosti kofeina. Visoke doze kofeina administrirane u tijekom trudnoće u životinja uvjetovale su pojavu koštane nepravilnosti prstiju. Kofein prolazi placentarnu barijeru; iznimno visoka konzumacija kave tijekom trudnoće može povećati rizik od abortusa i intrauterine fetalne retardacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
celuloza, mikrokristalična PH 102
povidon
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrsta A
natrijev laurilsulfat
gliceroldibehenat
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

6 (1x6) tableta u PE/Al strip pakiranju, u kutiji.
12 (2x6) tableta u PE/Al strip pakiranju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-695231107

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. ožujka 2024.