

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caffetin comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține paracetamol 250 mg, propifenazonă 210 mg, cafeină 50 mg și fosfat de codeină sesquihidrat 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă, marcate pe o față cu "Alkaloid" și cu "Caffetin" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerii de intensitate slabă-moderată: cefalee, migrenă, durere dentară, durere menstruală, durere postoperatorie și posttraumatică, mialgie și artralgie.

Codeina este indicată la pacienți cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (în monoterapie).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți: doza uzuală este de 1-2 comprimate *Caffetin* la nevoie; dacă este necesar administrarea se poate repeta, nedepășind 3 prize pe zi (maximum 6 comprimate *Caffetin*; doza zilnică maximă de codeină nu trebuie să depășească 240 mg).

Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile, iar dacă nu se obține ameliorarea eficientă a durerii, pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic.

Copii și adolescenți:

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani: doza uzuală este de 1 comprimat *Caffetin* la nevoie; dacă este necesar administrarea se poate repeta, nedepășind 3 prize pe zi (maximum 3 comprimate *Caffetin*).

Copii cu vârsta sub 12 ani: Codeina nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de toxicitate la opioide, ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Comprimetele trebuie administrate cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

Caffetin nu trebuie utilizat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la propifenazonă, la alte pirazolone sau compuși înrudiți (fenazonă, aminofenazonă, metamizol), paracetamol, cafeina și codeină sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului;
- insuficiență hepatocelulară, hepatită virală;
- insuficiență renală severă;
- insuficiență respiratorie indiferent de grad (datorită efectului deprimant al codeinei asupra centrului respirator);
- deficit congenital de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;
- agranulocitoză;
- porfirie acută intermitentă;
- alcoolism;
- copii cu vârsta sub 12 ani;
- la toți copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani) la care se efectuează tonsilectomie și/sau adenoidectomie pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, din cauza unui risc crescut de apariție a unor reacții adverse grave și care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4);
- sarcină ;
- la femei care alăptează (vezi pct. 4.6);
- la pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi CYP2D6.

4.4 . Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacientul trebuie informat că analgezicele nu trebuie utilizate în mod regulat o perioadă îndelungată de timp, cu excepția cazurilor în care medicul recomandă aceasta.

Utilizarea îndelungată de analgezice care conțin paracetamol în doze mari, care pot avea efect cumulativ, poate determina apariția afectării hepatice, nefropatiei și insuficienței renale ireversibile. Datorită conținutului în propifenazonă, există risc de neutropenie și agranulocitoză. În cazul apariției febrei, durerilor faringiene, ulcerărilor și abceselor la nivelul cavității bucale și a abceselor perianale, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat și este necesar consult medical.

Au fost raportate izolat cazuri de crize de astm bronșic și de șoc anafilactic la pacienții predispuși, în cazul administrării de medicamente care conțin propifenazonă și paracetamol. Se recomandă prudență în cazul pacienților cu astm bronșic, rinită și urticarie, mai ales la cei cu hipersensibilitate la alte antiinflamatoare nesteroidiene.

În următoarele cazuri sunt necesare scăderea dozelor de *Caffeîn* și/sau prelungirea intervalului dintre

administrări:

- afectarea funcției hepatice;
- afectare ușoară-moderată a funcției renale.
- sindrom Gilbert;
- tulburări ale hematopoiezei.

Metabolismul CYP2D6

Codeina este metabolizată la morfină, metabolitul său activ, de către enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, nu se va obține un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit. Dacă însă pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse ale toxicității la opioide, chiar și pentru dozele prescrise uzual. Acești pacienți metabolizează rapid codeina la morfină, ceea ce determină concentrații plasmatiche de morfină mai mari decât cele preconizate.

Simptomele generale ale toxicității la opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale.

Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Afro-etioopiană	29%
Afro-americană	3,4% până la 6,5%
Asiatică	1,2% până la 2%
Caucaziană	3,6% până la 6,5%
Greacă	6,0%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1% până la 2%

Copii și adolescenți

Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat raportări în publicații despre faptul că administrarea post-chirurgicală a codeinei la copii, după tonsilectomie și/sau adenoidectomie efectuate pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol, inclusiv deces (vezi și pct. 4.3). Toți copiii au fost tratați cu doze de codeină aflate în intervalul de doze adecvat; cu toate acestea, s-a evidențiat că acești copii erau, fie metabolizatori ultra-rapizi, fie metabolizatori rapizi, în ceea ce privește capacitatea lor de a metaboliza codeina la morfină.

Copii cu funcția respiratorie compromisă

Utilizarea codeinei nu este recomandată la copii care pot avea funcția respiratorie compromisă, ca în cazul tulburărilor neuromusculare, afecțiunilor cardiace sau respiratorii severe, infecțiilor tractului respirator superior sau pulmonare, politraumatismelor sau procedurilor chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității la morfină.

La pacienții cu hipertensiune intracraniană, codeina poate crește acest efect.

Consumul de băuturi alcoolice nu este recomandat în timpul tratamentului cu *Caffetin*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată asocierea medicamentului cu agoniști-antagoniști morfinici (buprenorfină, nalbufină și pentazocină), datorită diminuării efectului analgezic al codeinei prin blocarea competitivă a receptorilor.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu alcool etilic și alte deprimante ale sistemului nervos central (antitusive morfinice, antidepresive sedative, antihistaminice H₁, cu efect sedativ, barbiturice,

anxiolitice, hipnotice, neuroleptice, clonidină și substanțe înrudite), datorită creșterii efectului deprimant central.

Asocierea cu ciprofloxacină sau norfloxacină poate determina creșterea concentrațiilor de cafeina, cu fenomene de excitație nervos centrală (de exemplu, halucinații).

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu medicamente cu efect stimulant nervos central și băuturi care conțin cafeina.

Alcoolul etilic, fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina, izoniazida și rifampicina cresc hepatotoxicitatea paracetamolului.

Utilizarea concomitentă cu anticoagulante orale (de exemplu: acenocumarol, warfarină) sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate determina reacții adverse gastro-intestinale. Frecvența de producere a neutropeniei este mai mare atunci când paracetamolul este utilizat în asociere cu zidovudina. De aceea, medicamentul se va utiliza în asociere cu zidovudina numai la recomandarea medicului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Datorită lipsei studiilor adecvate și controlate, administrarea medicamentului este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării.

Codeina nu trebuie utilizată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

La dozele terapeutice obișnuite, codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în lapte în doze foarte mici și este puțin probabil să provoace efecte negative la sugarul alăptat. Cu toate acestea, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid CYP2D6, concentrații mai mari ale metabolitului activ, morfina, pot fi prezente în lapte și, în cazuri foarte rare, pot determina simptome de toxicitate la opioide la sugar, care pot fi letale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Caffetin este contraindicat la persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului pot să apară următoarele reacții adverse:

- reacții alergice (prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, edem angioneurotic, astm bronșic, șoc anafilactic) și șoc anafilactoid, în special datorită paracetamolului și propifenazonei;
- disfuncții hepatice, chiar insuficiență hepatică;
- cazuri izolate de trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, pancitopenie, agranulocitoză, asociate administrării propifenazonei și paracetamolului (vezi pct. 4.4);
- greață, vărsături, constipație;
- bronhospasm, deprimare respiratorie;
- somnolență sau insomnie, vertij;
- tahicardie, palpitații.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj pot să apară manifestări specifice fiecărei substanțe active, dar mai ales paracetamolului și codeinei.

Intoxicația acută cu paracetamol se manifestă prin vărsături, hemoragii digestive, leziuni hepatice, necroză tubulară renală, edem cerebral, hiperglicemie sau hipoglicemie. Manifestările intoxicației apar obișnuit la 24-48 ore de la ingestie, iar insuficiența hepatică este evidentă după 2-7 zile. Intoxicația este mai probabil să se producă în cazul consumului concomitent de alcool etilic. Este caracteristică o citoliză hepatică masivă, cu valori crescute ale transaminazelor, icter, encefalopatie, comă.

Se recomandă internarea imediată a pacientului, efectuarea lavajului gastric și administrarea intravenoasă de N-acetilcisteină, dacă este posibil în primele 8 ore de la producerea supradozajului. Intoxicația acută cu codeină se manifestă prin deprimare acută a centrului respirator (cianoză, bradipnee), somnolență, erupții cutanate tranzitorii, vărsături, prurit, ataxie, edem pulmonar (rar).

Se recomandă reanimare cardiorespiratorie, respirație asistată și administrare de naloxonă, antidot (sub supraveghere, până la dispariția manifestărilor).

Intoxicația acută cu cafeina poate provoca stare de excitație nervosă centrală, insomnie și palpitații.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, anilide, combinații, codul ATC: N02BE51.

Caffetin este o combinație analgezică care conține ca substanțe active - paracetamol, propifenazonă, codeină și cafeina.

Paracetamolul are proprietăți analgezice și antipiretice moderate, fiind practic lipsit de efect antiinflamator.

Are acțiune slabă de inhibare a ciclooxigenazei.

Propifenazonă este un derivat de pirazonă cu proprietăți analgezice și antipiretice.

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi μ , cu toate că are afinitate scăzută pentru acești receptori, iar efectul analgezic este determinat de conversia la morfină. Codeina, în special în asociere cu alte analgezice, cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficientă în durerea nociceptivă acută. "Cafeina este un stimulant psihomotor cu efect de intensitate moderată. De asemenea, are efect

stimulant respirator. Stimularea psihomotorie se datorează probabil creșterii proceselor excitatorii la nivelul scoarței cerebrale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

După administrare pe cale orală paracetamolul este absorbit rapid. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 30-60 minute. Paracetamolul realizează concentrații similare în sânge, plasmă și salivă. Concentrațiile din lichidul cefalorahidian reprezintă jumătate din cele plasmatice.

Volumul aparent de distribuție al paracetamolului este de aproximativ 0,95 l/kg. Procentul de legare de

proteinele plasmatice este de 25%. Paracetamolul traversează bariera feto-placentară și este excretat în

laptele matern.

Se metabolizează aproape în totalitate în ficat, în principal prin sulfo- și glucuronoconjugare.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore. Se elimină îndeosebi pe cale renală.

În caz de insuficiență hepatică sau renală, metabolizarea și eliminarea paracetamolului pot fi încetinite.

Propifenazonă

Propifenazona are un profil farmacocinetic similar cu al paracetamolului, ceea ce justifică combinația.

După administrare pe cale orală este absorbită rapid. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 30 minute.

Se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice (aproximativ 10%). Propifenazonă traversează bariera feto-placentară și este excretată în laptele matern.

Este metabolizată în principal la nivel hepatic. Principalul metabolit, N-demetil-propifenazona, este excretat în urină (80%). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 2,1 și 2,4 ore. În cazul combinației cu paracetamol, propifenazonă determină creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare al paracetamolului cu 40%.

Codeină

După administrarea pe cale orală, codeina este absorbită în proporție mare și atinge concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 1-2 ore. Codeina este metabolizată la nivel hepatic și se excretă în special pe cale renală (90%). Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2,5-3,5 ore.

Cafeină

Cafeina este absorbită rapid și aproape complet în urma administrării orale, atingând concentrațiile plasmatice maxime în aproximativ 15-45 minute.

Volumul aparent de distribuție al cafeinei este de 0,5 l/kg. Cafeina traversează bariera feto-placentară și este excretată în laptele matern.

Principalii metaboliți ai cafeinei, excretați în urină, sunt acidul 1-metiluric, 1-metilxantinași 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracilul.

Principalul metabolit, excretat în fecale, este acidul 1,7-dimetiluric.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al cafeinei este cuprins între 4 și 6 ore. Cafeina și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală (86%), maximum 2% fiind sub formă de cafeina nemodificată.

Cafeina crește absorbția celorlalte substanțe active din combinație.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de lungă durată a combinațiilor analgezice care conțin cafeină la șobolan și câine nu determinat efecte toxice. Nu s-au observat modificări hematologice și urinare. Nu au fost efectuate studii pe termen lung cu combinații analgezice pentru evaluarea potențialului carcinogen, mutagen și embriotoxic.

Paracetamol

Cu toate că unele studii la animale sugerează faptul că dozele mari de paracetamol administrate timp îndelungat pot avea efecte carcinogene, datele clinice nu confirmă acest fapt. Paracetamolul nu a dovedit potențial mutagen în testul Ames și testul pe micronuclei de șoarece.

Studiile de toxicitate efectuate la animale au arătat că doze mari de paracetamol au determinat atrofie testiculară și inhibarea spermatogenezei. La om, relevanța clinică a acestor date nu este cunoscută.

Propifenazonă

Studiile de toxicitate efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice semnificative. Nu s-au observat efecte teratogene, embriotoxice și carcinogene.

Codeină

În cadrul studiilor efectuate, incluzând testul pe micronuclei și testul pe *Salmonella*, codeina nu a dovedit efecte carcinogene și mutagene.

Studiile privind efectele asupra reproducerii au arătat anomalii de osificare.

Codeina străbate bariera feto-placentară; ca urmare, administrarea în timpul sarcinii la om poate determina dependență fetală, cu sindrom de abținere la nou-născut.

Cafeină

Dozele mari de cafeina administrate la femelele gestante au determinat anomalii congenitale la nivel osos.

Cafeina străbate bariera feto-placentară; la om, consumul excesiv de cafeina în timpul sarcinii crește riscul de avort.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Stearat de magneziu,
Laurilsulfat de sodiu,
Amidonglicolat de sodiu,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Povidonă,
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat,
Celuloză microcristalină,
Croscarmeloză sodică,
Behenat de glicerol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul origina.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o folie termosudată din PE-Al a 10 comprimate.

Cutie cu o folie termosudată din PE-Al a 12 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana - Črnuče

Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12726/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - August 2006

Reînnoire - Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019