

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Каффетин® Дуо таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг/500 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит ибупрофена 200 мг и парацетамола 500 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с отметкой двойного круга на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат применяется для краткосрочного лечения боли легкой и умеренной интенсивности, такой как мигрень, головная боль, боль в спине, менструальная боль, зубная боль, ревматическая и мышечная боль, боль при легкой форме артрита, симптомов простуды и гриппа, болей в горле и для снижения лихорадки.

Препарат особенно показан для лечения боли, требующей более выраженного обезболивающего эффекта, чем ибупрофен и парацетамол по отдельности.

Препарат Каффетин Дуо предназначен для применения у взрослых в возрасте 18 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат предназначен только для краткосрочного применения (не более 3 дней).

Следует использовать наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени, необходимого для облегчения симптомов (см. раздел 4.4).

Если симптомы сохраняются или усиливаются, или если препарат необходимо принимать более 3 дней, пациенту необходимо проконсультироваться с врачом.

Взрослые: По 1 таблетке, запивая водой, до 3-х раз в сутки. Интервал между приемами препарата должен составлять не менее 6 ч.

Если одна таблетка не облегчает симптомы, можно принимать максимум две таблетки до 3-х раз в сутки. Интервал между приемами препарата должен составлять не менее 6 ч.

Не принимать более шести таблеток (3000 мг парацетамола, 1200 мг ибупрофена) в течение 24 ч.

Нежелательные явления могут быть минимизированы при применении наименьшей эффективной дозы препарата в течение наиболее короткого промежутка времени, необходимого для облегчения симптомов (см. раздел 4.4).

Для того, чтобы свести к минимуму нежелательные явления, пациентам рекомендуется принимать препарат Каффетин Дуо во время приема пищи.

Пожилые пациенты: Специальной коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.4).

Пожилые пациенты имеют повышенный риск развития серьезных последствий от нежелательных явлений. Если применение НПВП считается необходимым, его следует применять в наименьшей эффективной дозе в течение наиболее короткого промежутка времени. Во время лечения НПВП необходимо проводить регулярный контроль пациентов на предмет желудочно-кишечного кровотечения.

Дети

Препарат не предназначен для применения у детей младше 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ибупрофену, парацетамолу или к любому из компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Реакции гиперчувствительности (например, бронхоспазм, ангионевротический отек, астма, ринит или крапивница), которые наблюдались ранее после применения ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).
- Желудочно-кишечные язвы/перфорации или кровотечения имеющиеся или в анамнезе, включая связанные с предшествующим применением НПВП (см. раздел 4.4).
- Нарушения свертываемости крови.
- Тяжелая печеночная, почечная или сердечная недостаточность (NYHA IV) (см. раздел 4.4).
- Одновременное применение с другими средствами, содержащими НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и дозы ацетилсалициловой кислоты свыше 75 мг в сутки - повышается риск развития нежелательных реакций (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с другими средствами, содержащими парацетамол - повышенный риск развития серьезных нежелательных явлений (см. раздел 4.5).
- Последний триместр беременности, из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода с возможной легочной гипертензией (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат предназначен для краткосрочного применения и его использование в течение более чем 3 дней не рекомендуется.

Парацетамол:

Парацетамол следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. Риск передозировки парацетамола выше у пациентов с нецирротической формой алкогольной болезни печени. Не принимать с другими продуктами, содержащими парацетамол. В случае передозировки следует немедленно обратиться к врачу, даже если пациент чувствует себя хорошо, из-за риска отсроченного серьезного поражения печени (см. раздел 4.9).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола с флуклоксациллином из-за повышенного риска метаболического ацидоза с высокой анионной разницей (HAGMA), особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, сепсисом, недостаточностью питания и другими источниками дефицита глутатиона (например, хроническим алкоголизмом), а также у пациентов, использующих максимальные суточные дозы парацетамола. Рекомендуется тщательный мониторинг, включая измерение уровня 5-оксопролина в моче.

Ибупрофен

Нежелательные явления могут быть минимизированы при применении наименьшей эффективной дозы в течение наиболее короткого промежутка времени, необходимого для облегчения симптомов (см. раздел 4.2 и желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые риски ниже), а также при применении препарата во время приема пищи (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты:

Пожилые пациенты имеют повышенную частоту нежелательных реакций на НПВП, особенно желудочно-кишечные кровотечения и перфорацию, которые могут привести к летальному исходу (см. раздел 4.2).

Необходимо проявлять осторожность у пациентов с определенными состояниями:

- *Респираторные нарушения*

Сообщалось о случаях возникновения внезапного бронхоспазма после применения НПВП у пациентов, страдающих или имеющих в анамнезе бронхиальную астму или аллергические заболевания.

- *Сердечно-сосудистая, почечная и печеночная недостаточность*

При применении НПВП может отмечаться дозозависимое снижение образования простагландинов, что способствует развитию почечной недостаточности. Наибольший риск имеют пациенты с почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, пациенты, принимающие диуретики, и пациенты пожилого возраста. У таких пациентов следует контролировать функцию почек. Лечение следует прекратить у тех пациентов, у которых развивается тяжелая почечная недостаточность (см. раздел 4.3).

Снижение дозы рекомендуется пациентам с признаками ухудшения функции печени. Лечение следует прекратить у пациентов, у которых развивается тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.3).

Почечный тубулярный ацидоз и гипокалиемия могут возникать после острой передозировки и у пациентов, принимающих препараты ибупрофена в течение длительного времени в высоких дозах (обычно более 4 недель), включая дозы, превышающие рекомендуемую суточную дозу.

- *Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты*

Для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии или застойной сердечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести необходимо проведение соответствующего мониторинга и консультации с врачом, поскольку в связи с применением НПВП были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований свидетельствуют, что применение ибупрофена, особенно в высоких дозах (2400 мг/сут) может быть связано с незначительным увеличением риска развития артериальных тромботических событий (например, инфаркта миокарда или инсульта). Эпидемиологические исследования не предполагают, что прием низких доз ибупрофена (например, ≤ 1200 мг/сут) связан с повышенным риском артериальных тромбоэмболических событий.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью (НУНА II-III), устойчивой ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярной болезнью назначать лечение ибупрофеном следует только после тщательной оценки, и следует избегать высоких доз (2400 мг/сут).

Подобную оценку следует провести перед началом долгосрочного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением) особенно если требуется лечение высокими дозами ибупрофена (2400 мг/сут).

- *Желудочно-кишечные заболевания*

При применении всех НПВП, зарегистрированы случаи желудочно-кишечных кровотечений, язвы или перфорации, которые могут быть летальными и произойти в любое время в процессе лечения при наличии или отсутствии предупредительных симптомов или предыдущего анамнеза серьезных желудочно-кишечных заболеваний.

Риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации повышается при увеличении дозы НПВП у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.3), и у пациентов пожилого возраста. У данных пациентов лечение следует начинать с наименьшей дозы. В данной группе пациентов, а также у пациентов, нуждающихся в сопутствующей терапии ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе или другими препаратами, способными повысить риск желудочно-кишечного заболевания, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии с гастропротекторами (например, мизопростолом или ингибиторами протонного насоса) (см. ниже раздел 4.5).

На начальном этапе лечения пациенты с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе, особенно пациенты пожилого возраста, должны сообщать о возникновении любых необычных симптомов в брюшной полости (особенно желудочно-кишечном кровотечении).

Следует соблюдать осторожность у пациентов, одновременно получающих лекарственные средства, которые могут повысить риск изъязвления или кровотечения, например, глюкокортикостероиды для приема внутрь, ангикоагулянты (в том числе варфарин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или ангиагрегантные препараты, в том числе ацетилсалициловая кислота (см. раздел 4.5).

При возникновении желудочно-кишечного кровотечения или изъязвления терапию ибупрофеном необходимо прекратить. НПВП следует с осторожностью применять у

пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку эти состояния могут обостряться (см. раздел 4.8).

- *Системная красная волчанка (СКВ) и смешанное заболевание соединительной ткани*

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и смешанным заболеванием соединительной ткани может наблюдаться повышенный риск развития асептического менингита (см. раздел 4.8).

- *Дерматологические эффекты*

Сообщалось об очень редких случаях возникновения серьезных кожных реакций, связанных с применением НПВП, в том числе летальных, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8). На начальном этапе терапии пациенты подвержены наибольшему риску развития данных реакций, в большинстве случаев реакции развиваются в течение первого месяца лечения. Сообщалось о случаях возникновения острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП), связанных с применением препаратов, содержащих ибупрофен. При первом появлении кожной сыпи, поражения слизистой оболочки или любых других признаков гиперчувствительности, применение препарата необходимо прекратить.

- *Нарушение фертильности у женщин*

Применение этого препарата может ухудшить фертильную функцию у женщин, поэтому препарат не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть возможность отмены препарата.

Маскировка симптомов скрытых инфекций:

Препарат Каффетин Дуо может маскировать симптомы инфекционного заболевания, что может привести к задержке начала соответствующего лечения и тем самым осложнить течение заболевания. Это наблюдалось при бактериальной внебольничной пневмонии и бактериальных осложнениях при ветряной оспе. При применении препарата Каффетин Дуо при повышении температуры тела или для облегчения боли при инфекции, рекомендуется проводить мониторинг инфекционного заболевания. В условиях лечения вне медицинского учреждения пациент должен обратиться к врачу, если симптомы сохраняются или усиливаются.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Этот препарат (как и все другие препараты, содержащие парацетамол) не следует применять в сочетании с другими препаратами, содержащими парацетамол - существует повышенный риск возникновения серьезных нежелательных явлений (см. раздел 4.3).

Этот препарат (как и все другие препараты, содержащие ибупрофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) не следует применять в сочетании с:

- Ацетилсалициловая кислота

За исключением случаев, когда врач рекомендовал низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (не более 75 мг в день), поскольку это может

увеличить риск нежелательных реакций (см. раздел 4.4). Экспериментальные данные позволяют предположить, что ибупрофен может конкурентно ингибировать эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов при их одновременном применении. Хотя существуют неопределенности относительно экстраполяции этих данных на клиническую ситуацию, нельзя исключить возможность того, что регулярное длительное применение ибупрофена может снизить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты. При случайном применении клинически значимый эффект не считается вероятным (см. раздел 5.1).

- Другие НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 могут увеличить риск возникновения нежелательных явлений (см. раздел 4.3).

Этот препарат (как и все другие препараты, содержащие парацетамол) следует применять с осторожностью в сочетании с:

- Хлорамфеникол: Повышение концентрации хлорамфеникола в плазме.
- Колестирамин: Снижает скорость всасывания парацетамола, поэтому при необходимости максимальной анальгезии колестирамин принимают не раньше 1 ч после приема парацетамола.
- Метоклопрамид и домперидон: Ускоряют поглощение парацетамола. Тем не менее, не следует избегать одновременного применения этих препаратов.
- Варфарин: Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина и других кумаринов при длительном и регулярном использовании в комбинации с парацетамолом, что может привести к повышенному риску кровотечения; периодическое применение парацетамола не имеет существенного влияния.
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола с флуоксациллином, поскольку одновременный прием связан с метаболическим ацидозом с высокой анионной разницей, особенно у пациентов с факторами риска (см. раздел 4.4).

Этот препарат (как и все другие препараты, содержащие ибупрофен и НПВП) следует применять с осторожностью в сочетании с:

- Антикоагулянты: НПВП могут усиливать действие антикоагулянтов, таких как варфарин (см. раздел 4.4).
- Антигипертензивные средства: (ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II) и диуретики: НПВП могут снижать действие этих препаратов. У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, обезвоженные пациенты или пожилые пациенты с нарушенной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек, включая возможное острое нарушение функции почек. почечная недостаточность, которая обычно обратима. Эти взаимодействия следует учитывать у пациентов, принимающих коксиб одновременно с ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензина II. Поэтому данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациенты должны получать адекватную гидратацию, а также следует тщательно контролировать функцию

почек после начала применения комбинированной терапии и периодически проводить повторный контроль. Диуретики могут повышать риск нефротоксичности НПВП.

- Препараты, препятствующих агрегации тромбоцитов и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): Повышенный риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения (см. раздел 4.4).
- Ацетилсалициловая кислота: Экспериментальные данные свидетельствуют, что ибупрофен может конкурентно угнетать влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов при одновременном назначении. Однако, несмотря на неясности по поводу возможности экстраполяции этих данных на клиническую ситуацию, нельзя исключать вероятность, что регулярное длительное применение ибупрофена может снизить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты. При нерегулярном приеме ибупрофена клинически значимые эффекты отсутствуют (см. раздел 5.1).
- Сердечные гликозиды: НПВП могут усугублять сердечную недостаточность, снижать СКФ и повышать концентрацию сердечных гликозидов в плазме крови.
- Циклоспорин: Повышенный риск нефротоксичности.
- Кортикостероиды: Повышенный риск возникновения язвы или кровотечений желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4).
- Диуретики: Сниженный эффект диуретиков. Диуретики могут увеличить риск нефротоксичности НПВП.
- Литий: Снижается элиминация лития.
- Метотрексат: Снижается элиминация метотрексата.
- Мифепристон: Прием НПВП следует начинать не ранее, чем через 8-12 дней после приема мифепристона, поскольку НПВП могут снижать эффективность мифепристона.
- Хинолоновые антибиотики: Данные, полученные на животных, указывают на то, что НПВП могут увеличивать риск развития судорог, связанных с применением хинолоновых антибиотиков. У пациентов, получающих совместное лечение НПВП и хинолоновыми антибиотиками, возможно увеличение риска возникновения судорог.
- Такролимус: При одновременном назначении НПВП и такролимуса возможно увеличение риска нефротоксичности.

Зидовудин: Одновременное применение НПВП и зидовудина может привести к повышению гематологической токсичности. Имеются данные о повышенном риске возникновения гемартроза и гематом у ВИЧ-положительных пациентов с гемофилией, получавших совместное лечение зидовудином и ибупрофеном.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола с флуклоксациллином ввиду повышенного риска метаболического ацидоза с высокой анионной разницей, особенно у пациентов с факторами риска развития

недостаточности глутатиона, такими как тяжелая почечная недостаточность, сепсис, недоедание, хронический алкоголизм. Рекомендовано тщательное наблюдение с целью выявления признаков нарушений кислотно-щелочного баланса, а именно метаболического ацидоза с высокой анионной разницей (НАГМА), включая содержание 5-оксопролина в моче.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения препарата у человека во время беременности отсутствует.

Парацетамол

Эпидемиологические исследования во время беременности у людей не выявили побочных эффектов применения парацетамола в рекомендуемой дозировке.

Большой объем данных о беременных женщинах не указывает ни на пороки развития, ни на фето/неонатальную токсичность. Эпидемиологические исследования развития нервной системы у детей, подвергшихся воздействию парацетамола внутриутробно, показали неубедительные результаты. При клинической необходимости парацетамол может использоваться во время беременности, однако его следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода времени.

Ибупрофен

Подавление синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на беременность и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша, пороков развития сердца и гастрошизиса после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков развития увеличился с менее чем 1% до примерно 1,5%. Считается, что риск увеличивается с увеличением дозы и продолжительности терапии. Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению потерь до и после имплантации и эмбрионально-плодной смертности. Кроме того, сообщалось об увеличении частоты различных пороков развития, в том числе сердечно-сосудистых, у животных, которым в органогенетический период вводили ингибитор синтеза простагландинов.

Начиная с 20-й недели беременности применение ибупрофена может вызвать маловодие, возникающее вследствие дисфункции почек плода. Это может произойти вскоре после начала лечения и обычно обратимо после прекращения лечения. Кроме того, поступали сообщения о сужении артериального протока после лечения во втором триместре, большинство из которых разрешалось после прекращения лечения. Поэтому в течение первого и второго триместра беременности ибупрофен не следует назначать без явной необходимости. Если ибупрофен используется женщиной, пытающейся забеременеть, или в первом и втором триместрах беременности, доза должна быть минимальной, а продолжительность лечения - как можно более короткой. После приема ибупрофена в течение нескольких дней, начиная с 20-й недели беременности, следует рассмотреть возможность родового наблюдения за маловодием и сужением артериального протока. Прием ибупрофена следует прекратить при обнаружении маловодия или сужения артериального протока.

В третьем триместре беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут подвергать плод воздействию:

- сердечно-легочная токсичность (преждевременное сужение/закрытие артериального протока и легочная гипертензия);

- нарушение функции почек (см. выше), которое может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамниозом;

матери и новорожденному в конце беременности:

- возможное удлинение времени кровотечения, антиагрегационный эффект, который может возникнуть даже при очень низких дозах;

- торможение сокращений матки, приводящее к задержке или продлению родов.

Следовательно, ибупрофен противопоказан в 3 триместре беременности (см. раздел 4.3).

Поэтому, если возможно, следует избегать использования препарата в первые шесть месяцев беременности и использование препарата должно быть противопоказано в последние три месяца беременности.

Лактация

Ибупрофен и его метаболиты проникают в грудное молоко кормящих матерей в крайне низких концентрациях (0,0008% от принятой дозы). Неизвестны случаи появления неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Парацетамол выделяется с грудным молоком, но в клинически не значимом количестве. Имеющиеся опубликованные данные не указывают на то, что грудное вскармливание является противопоказанием к применению парацетамола.

Поэтому нет необходимости в прекращении грудного вскармливания при кратковременном лечении препаратом в рекомендованных дозах.

Фертильность

Относительно фертильности у женщин см. раздел 4.4.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

После приема НПВП возможно появление нежелательных реакций, таких как головокружение, сонливость, усталость и нарушение зрения. Пациенты, у которых отмечались вышеперечисленные нежелательные реакции, должны воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Результаты клинических исследований, проведенных при применении препаратов, не свидетельствуют о наличии каких-либо других нежелательных реакций, кроме тех, которые наблюдались при применении парацетамола или ибупрофена отдельно.

В следующей таблице приведены нежелательные реакции по данным фармаконадзора, которые наблюдались у пациентов, получавших ибупрофен или парацетамол отдельно в течение кратковременного и длительного применения.

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и

частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). Внутри каждой группы частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Гемопоэтические нарушения ¹
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность с крапивницей и зудом ²
	Очень редко	Тяжелые реакции гиперчувствительности. Симптомы могут включать: отек лица, языка и гортани, одышку, тахикардию, артериальную гипотензию (анафилактическая реакция, ангионевротический отек или сосудистый или опасный для жизни шок). ²
Нарушения психики	Очень редко	Спутанность сознания, депрессия и галлюцинации.
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль и головокружение.
	Редко	Парестезия
	Очень редко	Асептический менингит, неврит зрительного нерва и сонливость.
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко	Нарушение зрения.
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Очень редко	Звон в ушах и вертиго.
Нарушения со стороны сердца	Часто	Отек
	Очень редко	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Повышение артериального давления. ⁴
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Реактивность дыхательных путей, включая астму, обострение астмы, бронхоспазм и одышку. ²

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, дискомфорт в животе, рвота. ⁵
	Нечасто	Метеоризм и запор Язва желудочно-кишечного тракта, перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, проявляющееся меленой ⁶ или кровавой рвотой, иногда со смертельным исходом, особенно у пожилых людей (см. раздел 4.4). Язвенный стоматит, обострение колита и болезни Крона ⁷ после применения препарата (см. раздел 4.4). Реже сообщалось о гастрите и панкреатите.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит или желтуха. ⁸
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Гипергидроз
	Нечасто	Различные формы кожных высыпаний. .
	Очень редко	Эксфолиативный дерматит , пурпура и фоточувствительность. Буллезные реакции, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.
	Частота неизвестна	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP). Реакции фоточувствительности
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Частота неизвестна	Снижение аппетита Гипокалиемия*

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Различные формы нефротоксичности, включая интерстициальный нефрит, нефротический синдром и острую или хроническую почечную недостаточность. ⁹
	Частота неизвестна	Мочеточниковая колика, дизурия Почечный тубулярный ацидоз*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень редко	Усталость и недомогание.
Лабораторные показатели	Часто	Повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы и отклонения в функциональных пробах печени после применения парацетамола. Повышенный уровень креатинина в крови и повышенный уровень мочевины в крови.
	Нечасто	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение уровня гемоглобина и повышение уровня тромбоцитов.

¹ Примеры включают в себя агранулоцитоз, анемия, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, панцитопения и тромбоцитопения). **Первыми признаками являются:** лихорадка, боль в горле, поверхностные язвы в полости рта, гриппоподобные симптомы, выраженная слабость, кровотечения и кровоподтеки неизвестной этиологии и носовое кровотечение.

² Сообщалось о реакциях гиперчувствительности. Они могут состоять из (а) неспецифических аллергических реакций и анафилаксии, (b) активности дыхательных путей, например астма, обострение астмы, бронхоспазм или одышка или (c) различные кожные реакции, например, зуд, крапивница, ангионевротический отек и, реже, эксфолиативные и буллезные дерматозы (включая эпидермальный некролиз и мультиформную эритему).

³ Патогенетический механизм лекарственно-индуцированного асептического менингита до конца не изучен. Однако имеющиеся данные об асептическом менингите, связанном с приемом НПВП, указывают на реакцию гиперчувствительности (в связи с временной связью с приемом препарата и исчезновением симптомов после отмены препарата). Следует отметить, что Наблюдались единичные случаи асептического менингита у пациентов с существующими аутоиммунными заболеваниями (такими как системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани) во время

лечения ибупрофеном с такими симптомами, как: ригидность затылочных мышц, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка или дезориентация (см. раздел 4.4).

⁴ Данные медицинских исследований показывают, что применение ибупрофена, в особенности в высоких дозах (2400 мг в сутки), может быть связано с небольшим повышением риска развития артериальных тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда и инсульта) (см. раздел 4.4).

⁵ Чаще всего наблюдаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

⁶ Иногда со смертельным исходом, особенно у пожилых людей.

⁷ См. раздел 4.4.

⁸ В случае передозировки парацетамола могут возникнуть острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, некроз печени и повреждение печени (раздел 4.9).

⁹ Особенно при длительном применении, связанном с увеличением мочевины в сыворотке и отеками. Также включает папиллярный некроз.

*Почечный тубулярный ацидоз и гипокалиемия были зарегистрированы в пострегистрационный период, как правило, после длительного применения компонента ибупрофена в дозах, превышающих рекомендуемые.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика

Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

e-mail: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Парацетамол

Повреждение печени возможно у взрослых, которые приняли 10 г (эквивалентно 20 таблеткам) или более парацетамола. Прием 5 г (эквивалентно 10 таблеткам) или более парацетамола может привести к повреждению печени при наличии одного или нескольких факторов риска:

- а) Пациент находится на длительном лечении карбамазепином, фенobarбитоном, фенитоином, примидоном, рифампицином, зверобоем или другими препаратами, которые индуцируют ферменты печени.
- б) Пациент регулярно потребляет алкоголь свыше рекомендованных количеств.
- в) У пациента дефицит глутатиона вследствие расстройства пищеварения, кистозного фиброза, ВИЧ-инфекции, голодания, кахексии.

Симптомы передозировки

Симптомы передозировки парацетамолом в первые 24 часа включают: бледность, тошноту, рвоту, потерю аппетита и боль в животе. Повреждение печени может проявиться в течение 12-48 часов после приема с отклонениями в функциональных пробах печени. Возможно нарушение метаболизма глюкозы и возникновение метаболического ацидоза. При тяжелых отравлениях печеночная недостаточность может прогрессировать до энцефалопатии, кровотечения, гипогликемии, отека мозга и смерти. Острая почечная недостаточность с острым тубулярным некрозом, боль в пояснице, гематурия и протеинурия могут развиваться даже при отсутствии серьезных повреждений печени. Поступали сообщения о сердечных аритмиях и панкреатитах.

Лечение передозировки

Незамедлительные мероприятия имеют большое значение в лечении передозировки парацетамолом. Несмотря на отсутствие значительных ранних симптомов передозировки, пациент должен быть незамедлительно доставлен в стационар для оказания неотложной медицинской помощи. Симптомы могут быть ограничены тошнотой и рвотой и не соответствовать тяжести передозировки или риску повреждения органов.

Оказание помощи должно осуществляться в соответствии с установленными стандартами лечения.

Лечение с помощью активированного угля следует рассматривать, если передозировка была диагностирована в течение 1 часа после приема парацетамола. Следует определить уровень парацетамола в плазме крови, но не ранее чем через 4 часа после передозировки (более ранние результаты недостоверны).

Лечение с помощью N-ацетилцистеина может быть использовано в течение 24 часов после приема парацетамола, однако, максимальный защитный эффект достигается в течение 8 часов после приема препарата. Эффективность антидота резко снижается после этого времени.

При необходимости N-ацетилцистеин может быть введен внутривенно в соответствии с установленной дозировкой. При отсутствии рвоты применение метионина может являться подходящей альтернативой для оказания экстренной медицинской помощи.

Пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью через 24 часа после приема внутрь следует лечить в соответствии с установленными рекомендациями.

Ибупрофен

Симптомы передозировки

У большинства пациентов, которые принимали клинически значимое количество НПВП, развивается тошнота, рвота, боли в эпигастрии или, реже, диарея. Также может возникать шум в ушах, головная боль и желудочно-кишечные кровотечения. При более серьезных отравлениях наблюдается токсическое воздействие на центральную нервную систему, которое проявляется в виде сонливости, иногда в виде возбуждения и дезориентации или комы. Изредка у пациентов развиваются судороги. При серьезных отравлениях могут возникнуть метаболический ацидоз, также может увеличиваться протромбиновое время/МНО, вероятно, из-за влияния на действие факторов свертывания крови. Может возникнуть острая почечная недостаточность или повреждение печени при обезвоживании. У пациентов с астмой возможно обострение течения заболевания. Длительное применение в дозах, превышающих рекомендуемые, может привести к тяжелой гипокалиемии и почечному канальцевому ацидозу.

Симптомы могут включать нарушение сознания и общую слабость (см. разделы 4.4 и 4.8).

Лечение передозировки

Требуется симптоматическое и поддерживающее лечение, включающее поддержание проходимости дыхательных путей и мониторинг сердечных и жизненно важных показателей до стабилизации состояния. Рекомендуется пероральный прием активированного угля в течение 1 часа после приема потенциально токсичной дозы. При частых или длительных судорогах необходимо назначить лечение диазепамом или лоразепамом внутривенно. При астме следует давать бронходилататоры.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Опорно-двигательная система, противовоспалительные и противоревматические средства, нестероиды, производные пропионовой кислоты. Комбинации ибупрофена.
Код АТХ: M01AE51.

Ибупрофен и парацетамол отличаются по механизму и месту действия. В результате их взаимоусиливающего действия достигается более выраженное снижение болевой чувствительности и усиление жаропонижающего действия, чем по отдельности.

Ибупрофен – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), который на экспериментальных моделях воспаления продемонстрировал эффективность за счет ингибирования синтеза простагландинов. Простагландины сенситизируют ноцицептивные афферентные терминалы нервов к таким медиаторам, как брадикинин. Ибупрофен вызывает анальгетический эффект через периферическую блокаду циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с последующим уменьшением сенситизации ноцицептивных нервных терминалов. Также было показано, что ибупрофен уменьшает миграцию лейкоцитов в область воспаления. Ибупрофен действует и на уровне спинного мозга, частично за счет блокады ЦОГ. Жаропонижающее действие ибупрофена обусловлено центральным ингибированием простагландинов в гипоталамусе. Ибупрофен обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов. У людей ибупрофен уменьшает воспалительную боль, отек и лихорадку.

Экспериментальные данные позволяют предположить, что ибупрофен может подавлять влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, когда оба препарата назначаются одновременно. Некоторые фармакодинамические исследования показывают, что при разовом приеме ибупрофена (400 мг) в течение 8 часов до или 30 минут после приема ацетилсалициловой кислоты в форме с немедленным высвобождением препарата (81 мг) влияние ацетилсалициловой кислоты на образование тромбосана или агрегацию тромбоцитов снижалось. Несмотря на то, существует неопределенность в отношении экстраполяции этих данных на клиническую ситуацию, вероятность того, что регулярное, длительное применение ибупрофена может уменьшить кардиопротективный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты, не может быть исключена. При нерегулярном применении ибупрофена эффект клинически значимым не считается (см. раздел 4.5).

Точный механизм действия парацетамола еще полностью не определен, тем не менее, имеются значительные доказательства в поддержку центральной антиноцицептивной

гипотезы. Различные биохимические исследования указывают на ингибирование центральной активности ЦОГ-2. Парацетамол может также стимулировать активность нисходящих путей 5-гидрокситриптамина (серотонина), которые ингибируют передачу ноцицептивных сигналов в спинной мозг. Имеются данные, позволяющие предположить, что парацетамол является очень слабым ингибитором периферических изоферментов ЦОГ-1 и 2.

Была продемонстрирована клиническая эффективность ибупрофена и парацетамола при болях, таких как головная боль, зубная боль и дисменорея, а также при лихорадке. Эффективность также была показана у пациентов с болью и лихорадкой, связанными с простудой и гриппом, а также на моделях боли, таких как боль в горле, мышечные боли, травмы мягких тканей и боль в спине.

Этот препарат особенно подходит, когда необходимо добиться большего облегчения боли, чем можно достичь, используя только 400 мг ибупрофена или только 1000 мг парацетамола, а также более быстрое облегчение боли, чем достигается с помощью ибупрофена.

Клиническая эффективность

Отчет клинических данных после приема 2 таблеток

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование комбинации у пациентов с острой болью на модели послеоперационной зубной боли. Исследования показали, что:

- Препарат обеспечивает более эффективное купирование боли, чем парацетамол 1000 мг ($p < 0,0001$) и ибупрофен 400 мг ($p < 0,05$), что является клинически и статистически значимым.
- Продолжительность обезболивания для этого препарата была значительно больше (8,4 часа) по сравнению с парацетамолом в дозе 500 мг (4 часа, $p < 0,0001$) или 1000 мг (5,2 часа, $p < 0,0001$).
- Общая оценка исследуемого препарата участниками показала высокий уровень удовлетворенности: 88,0% оценили продукт как «хороший», «очень хороший» или «отличный» в плане облегчения боли. Фиксированный комбинированный препарат показал значительно лучшие результаты, чем ибупрофен в дозе 200 мг, парацетамол в дозе 500 мг и 1000 мг ($p < 0,001$ во всех случаях).

Доза этого препарата в одну таблетку обеспечивает более эффективное обезболивание, чем комбинация парацетамола 1000 мг / кодеина фосфата 30 мг ($p = 0,0001$), и было показано, что она не уступает комбинации ибупрофена 400 мг / кодеина фосфата 25,6 мг.

Этот препарат имеет быстрое начало действия с «подтвержденным ощутимым облегчением боли», достигаемым в среднем через 15,6 минут (доза 1 таблетки) или 18,3 минуты (доза 2 таблеток), что быстрее, чем у ибупрофена 200 мг (30,1 минуты, $p < 0,001$), ибупрофен 400 мг (23,8 минуты, $p = 0,0001$) и парацетамол 500 мг (23,7 минуты, $p = 0,0001$). «Значительное облегчение боли» для этого препарата достигалось в среднем за 39,3 минуты (доза 1 таблетки) или 44,6 минуты (доза 2 таблетки), что было значительно быстрее, чем при приеме ибупрофена 200 мг (80,0 минут, $p < 0,0001$), ибупрофена 400 мг (70,5 минут, $p = 0,0001$), парацетамола 500 мг (50,4 минуты, $p = 0,001$) и парацетамола 1000 мг (45,6 минут, $p < 0,05$).

Другие рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования были проведены с применением комбинации с использованием модели острой боли послеоперационной зубной боли. Исследования показывают, что:

- Этот препарат обеспечивает более эффективное обезболивание, чем парацетамол 1000 мг ($p < 0,0001$) и ибупрофен 400 мг ($p < 0,05$).
- Продолжительность обезболивания для этого препарата была значительно больше (9,1 часа) по сравнению с парацетамолом в дозе 500 мг (4 часа) или 1000 мг (5,2 часа).
- Общая оценка исследуемого препарата участниками показала высокий уровень удовлетворенности: 93,2% оценили препарат как «хороший», «очень хороший» или «отличный» в плане облегчения боли. Фиксированный комбинированный препарат показал значительно лучшие результаты, чем парацетамол в дозе 1000 мг ($p < 0,0001$).

Еще одно рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование было проведено с использованием препарата при лечении хронической боли в коленях. Исследование показало, что:

- Препарат обеспечивает более эффективное обезболивание, чем парацетамол в дозе 1000 мг при краткосрочном лечении ($p < 0,01$) и длительном лечении ($p < 0,01$).
- Общая оценка препарата участниками показала высокий уровень удовлетворенности: 60,2% оценили препарат как «хороший» или «отличный» как долгосрочное средство лечения боли в колене. Препарат показал значительно лучшие результаты, чем парацетамол в дозе 1000 мг ($p < 0,001$).

Этот препарат обеспечивает более эффективное обезболивание, чем комбинация парацетамола 1000 мг/кодеина фосфата 30 мг ($p < 0,0001$) и комбинация ибупрофена 400 мг/кодеина фосфата 25,6 мг ($p = 0,0001$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Ибупрофен

Абсорбция

Ибупрофен хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Концентрации ибупрофена в плазме крови обнаруживаются через 5 минут, при этом максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема внутрь ибупрофена натощак. При приеме препарата с пищей, максимальная концентрация ибупрофена в плазме крови была ниже и усреднялась через 25 минут, но общая степень абсорбции была эквивалентной.

Распределение

Ибупрофен интенсивно связывается с белками плазмы. Ибупрофен диффундирует в синовиальную жидкость.

Метаболизм

Ибупрофен метаболизируется в печени до двух основных метаболитов, которые либо сами по себе, либо в виде конъюгатов в основном выводятся почками вместе с незначительным количеством неизмененного ибупрофена.

Элиминация

Выведение почками является быстрым и полным. Период полувыведения составляет около 2 ч. В ограниченных исследованиях ибупрофен обнаруживался в грудном молоке в очень низких концентрациях.

Значимых отличий в фармакокинетическом профиле ибупрофена у пожилых людей не обнаружено.

Парацетамол

Абсорбция

Парацетамол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

Связывание с белками плазмы при нормальных терапевтических концентрациях незначительно, но все же зависит от дозы.

Концентрации парацетамола в плазме крови обнаруживаются через 5 минут, а максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–0,67 ч после приема внутрь натощак. При приеме препарата с пищей, максимальная концентрация парацетамола в плазме крови была ниже и усреднялась через 55 минут, но общая степень абсорбции была эквивалентной.

Метаболизм

Парацетамол метаболизируется в печени.

Гидроксилированный метаболит образующийся в небольших количествах в печени под влиянием смешанных оксидаз и обычно обезвреживающийся путем связывания с глутатионом может накапливаться при передозировке парацетамола и вызывать поражения печени.

Значимых отличий в фармакокинетическом профиле парацетамола у пожилых людей не обнаружено.

Элиминация

Парацетамол выводится с мочой в основном в виде конъюгатов глюкуронида и сульфата и около 10% в виде конъюгатов глутатиона. Менее 5% выводится в виде неизмененного парацетамола. Период полувыведения составляет около 3 ч.

Биодоступность и фармакокинетические показатели ибупрофена и парацетамола, принимаемых в составе данного препарата, не изменяются как при однократном, так и при многократном применении.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсикологический профиль безопасности ибупрофена и парацетамола был установлен в ходе экспериментов на животных и обширного клинического опыта на людях.

Нет новых доклинических данных, которые можно было бы добавить к данным, уже представленным в ОХЛП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Таблеточное ядро:

Крахмал кукурузный

Повидон

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Глицерола дибегенат

Оболочка:

Опадрай белый

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Тальк

Титана диоксид

Глицерил монокаприлокапрат

Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат не требует особых условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой упакованы в блистер (белая ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга). По 10 таблеток в блистере.

1 блистер (10 таблеток) или 2 блистера (20 таблеток) вместе с листком вкладышем помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковки могут продаваться.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или манипуляции с ним.

Особых требований нет.

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12

1000 Скопье, Республика Северная Македония
тел.: + 389 2 310 40 00
E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 08.7.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Каффетин® Дуо доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>