

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cofedol comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 250 mg, propifenazonă 150 mg, cafeină 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate neacoperite, de culoare albă până la aproape albă, de formă rotundă, plate, cu diametrul de aproximativ 12 mm, cu înălțime de aproximativ 4,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cofedol este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 12 ani pentru:

- tratamentul simptomatic al durerilor ușoare și medii cu diferite localizări, precum cefalee, algii dentare, dismenoree, durere reumatică.
- tratamentul durerii și febrei asociate cu răceala și gripa.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici), adolescenți și copii cu vârsta peste 16 ani:

Doza recomandată este de 1-2 comprimate Cofedol o dată. La nevoie, doza se poate repeta de 3 ori în 24 de ore.

Doza maximă zilnică este de 6 comprimate.

Copii cu vârsta cuprinsă între 12 – 16 ani:

Doza recomandată este de 1 comprimat Cofedol o dată.

La nevoie, doza se poate repeta de 3 ori în 24 de ore.

Copii cu vârsta sub 12 ani:

Este contraindicată administrarea medicamentului la copii cu vârsta sub 12 ani.

Mod de administrare

Cofedol se administrează pe cale orală.

Comprimatul se administrează cu o cantitate suficientă de lichid (aproximativ 200 ml la adult, dacă este posibil).

Administrarea periodică a dozelor permite evitarea oscilațiilor durerii sau febrei.

A nu se depăși dozele recomandate.

Dacă după 5 zile simptomele nu se ameliorează tratamentul trebuie reevaluat.

Se recomandă ca durata tratamentului să nu depășească 7 zile.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la paracetamol, propifenazonă, alte pirazolone sau pirazolidindione, cafeină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Hipersensibilitate la alte AINS, acid acetilsalicilic (inclusiv criză de astm bronșic, urticarie sau rinită acută),
- Ulcer gastro-duodenal activ,
- Insuficiență hepatică sau renală severă,
- Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază,
- Insuficiență cardiacă severă,
- Ultimul trimestru de sarcină (după luna a VI-a), alăptare,
- Copii cu vârsta sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară o deosebită atenție la administrarea medicamentului în următoarele situații:

-alcoolism și afecțiuni hepatice, incluzând hepatită virală (crește riscul hepatotoxicității). Este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice în cazul tratamentului de lungă durată și cu doze mari la pacienții cu leziuni hepatice preexistente.

-sindrom Gilbert (icter benign tranzitoriu secundar deficitului de glucuronil-transferază).

-tulburări ale hematopoiezei.

În aceste cazuri, se ajustează dozele și/sau se mărește intervalul de timp dintre administrări.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a altor medicamente care conțin paracetamol.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

La pacienții cu antecedente de afecțiuni digestive (afecțiuni gastro-intestinale, ulcer, colită ulceroasă, boală Crohn) sau hematologice (coagulopatii, tulburări hematologice) medicamentul trebuie administrat cu prudență și sub supraveghere atentă.

În caz de hemoragie gastro-intestinală, se impune întreruperea tratamentului.

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată este necesară precauție (discuții cu medicul sau cu farmacistul) înainte de începerea tratamentului, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată), se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru a permite excluderea unui astfel de risc în cazul propifenazonei din compoziția Cofedol administrat în doză zilnică de 1-4 comprimate.

Trebuie avută o grijă deosebită în cazul pacienților cu astm bronșic asociat unei rinite cronice, unei sinuzite sau polipoze nazale deoarece la aceștia există un risc crescut de reacții alergice la administrarea de acid acetilsalicilic și/sau antiinflamatoare nesteroidiene, comparativ cu restul populației.

Administrarea acestui medicament poate determina crize de astm bronșic, în special la pacienți alergici la acid acetilsalicilic sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene (vezi pct. 4.3).

Au fost raportate cazuri de acidoză metabolică cu gaură anionică crescută (HAGMA) din cauza acidozei induse de piroglutamat, la pacienți cu boală severă, de exemplu insuficiență renală severă și septicemie, sau la pacienți cu malnutriție sau alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic) care au fost tratați cu paracetamol în doză terapeutică, pe o perioadă îndelungată sau în cazul utilizării concomitente de paracetamol și flucloxacilină. Dacă se suspectează HAGMA din cauza acidozei induse de piroglutamat, se recomandă întreruperea promptă a utilizării paracetamolului și monitorizarea atentă. Măsurarea 5-oxoprolinei în urină poate fi utilă pentru a identifica acidoza indusă de piroglutamat drept cauză subiacentă a HAGMA la pacienții cu factori de risc multipli.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamol

- Trebuie luate măsuri de precauție când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu gaură anionică crescută din cauza acidozei induse de piroglutamat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4)
- Antiacidele reduc și prelungesc absorbția acestuia.
- Consumul cronic de băuturi alcoolice crește hepatotoxicitatea paracetamolului prin producerea crescută de fenacetină (metabolit toxic) (inducție la nivelul CYP 2E1).
- Alte medicamente inductoare CYP 2E1 (carbamazepina, barbituricele, izoniazida, fenitoina, rifampicina, ritonavir etc.) pot avea efecte asemănătoare.
- Sulfpirazona crește de asemenea producerea de fenacetină.
- Paracetamolul scade clearance-ul busulfanului.
- Administrarea prelungită și concomitentă a paracetamolului și a altor AINS crește riscul apariției nefropatiei toxice,
- Administrarea îndelungată și concomitentă cu anticoagulate cumarinice sau de tip indandionic potențează efectul anticoagulant; din această cauză poate fi necesară modificarea dozelor impuse de rezultatele analizelor de laborator.
- În doze mari contracarează efectul insulinei.
- Viteza de absorbție a paracetamolului este redusă în cazul administrării concomitente de colestiramină; de aceea colestiramina poate fi administrată la interval de 2 ore înainte sau după paracetamol.
- Absorbția paracetamolului este crescută în cazul administrării concomitente de metoclopramid sau domperidonă, dar aceasta nu impune evitarea acestei asocieri.
- Administrarea paracetamolului poate determina erori în cazul determinării acidului uric plasmatic prin metoda acidului fotofungistic sau dozarea glicemiei prin metoda glucoz-oxidaz-peroxidazei.

Cafeină

Metabolizarea hepatică este realizată în principal de către enzimele microzomale, deci apariția interacțiunilor este condiționată de influențarea activității acestora. Cele mai importante interacțiuni sunt următoarele:

- anticoncepționale orale (scad clearance-ul cafeinei);
- antibiotice (ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina, ofloxacina și eritromicina) (scad clearance-ul cafeinei);
- barbiturice (cafeina poate diminua efectul lor hipnotic);
- antiaritmicele (mexiletina) reduc clearance-ul cafeinei cu aproximativ 50%;
- betablocante: își reduc reciproc eficacitatea terapeutică;
- litiu (cafeina crește excreția urinară a litiului).

Propifenazonă

- Administrarea concomitentă cu alte inhibitoare ale ciclooxigenazei nu este recomandată datorită efectului aditiv al reacțiilor adverse (de exemplu afectare gastro-intestinală).
- Tratamentul prelungit crește riscul hemoragic al anticoagulantelor cumarinice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Paracetamol

Studiile efectuate la animal nu au evidențiat efecte teratogene. Până în prezent nu există indicii ale producerii reacțiilor adverse la făt. Totuși, lipsesc rezultatele studiilor controlate efectuate la om.

Propifenazonă

Studiile efectuate la animal nu au evidențiat efecte teratogene sau embriotoxice. Totuși, nu există experiență suficientă în ceea ce privește utilizarea acestui medicament la gravide.

În timpul ultimului trimestru de sarcină, toate inhibitoarele sintezei prostaglandinelor pot induce toxicitate cardiopulmonară fetală (hipertensiune pulmonară cu închiderea prematură a canalului arterial) și renală, iar la sfârșitul sarcinii pot determina prelungirea timpului de sângerare la mamă și nou-născut.

Cafeină

Studiile la animale au evidențiat o asociere între ingestia de cafeină și anomalii fetale, însă numai la doze foarte mari care nu sunt considerate relevante pentru consumul la om.

Nu se poate formula nicio concluzie definitivă din datele disponibile rezultate din studiile clinice la om. Cu toate acestea, ingestia de scurtă durată a cafeinei este comparabilă cu ingestia zilnică normală de cafeină din alimente și băuturi.

Administrarea Cofedol este contraindicată în timpul ultimului trimestru de sarcină, iar în primele 2 trimestre se va face cu prudență, după evaluarea raportului risc potențial fetal/beneficiu terapeutic matern.

Alăptarea

Deoarece substanțele active din componența acestui medicament sunt excretate în laptele uman, Cofedol nu trebuie utilizat de către mamele care alăptează.

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

Cofedol nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de severitate și frecvență, folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<u>Clasificarea MedDRA</u>	<u>Frecvență</u>		
	<u>Rare</u>	<u>Foarte rare</u>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie		
Tulburări metabolice și de nutriție			acidoză metabolică cu

			gaură anionică crescută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	reații alergice cutanate (urticarie, eritem)	edem, angioedem	
Tulburări cardiace		palpitații, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă	infarct miocardic acut
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee, astm bronșic	
Tulburări ale sistemului nervos		anxietate, tremor	
Tulburări vasculare			accident vascular cerebral
Tulburări ale sistemului imunitar		reații anafilactice, șoc anafilactic	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Acidoză metabolică cu gaură anionică crescută

La pacienții cu factori de risc care utilizează paracetamol au fost observate cazuri de acidoză metabolică cu gaură anionică crescută din cauza acidozei induse de piroglutamat (vezi pct. 4.4). La acești pacienți, acidoza indusă de piroglutamat poate apărea ca o consecință a deficitului de glutatation.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Paracetamol:

Simptomele de supradozaj apar de obicei după o doză zilnică care depășește 6 g.

Administrarea unor doze mari, timp îndelungat poate determina afectarea funcției renale.

Consecința cea mai gravă a supradozajului (adultă doză mai mare de 10 g, copii doză de 150 mg/kg), hepatotoxicitatea urmată de insuficiență hepatică, necroză ireversibilă hepatocelulară, comă hepatică și moarte apare la 24 - 48 ore după ingestie. Concentrațiile plasmatice ale paracetamolului de 150 µg/ml după 4 ore, 100 µg/ml după 6 ore, 70 µg/ml după 8 ore, 20 µg/ml după 15 ore și 3,5 µg/ml după 24 de ore sunt semne ale hepatotoxicității și impun începerea imediată a tratamentului supradozajului.

În doze mari, toxice, paracetamolul poate produce leziuni hepatice letale (necroză ireversibilă a țesutului hepatic). Simptome inițiale: anorexie, greață, vărsături, transpirații, stare de slăbiciune generală, senzații de disconfort, dureri gastrice, paloare. La 12 - 48 ore de la ingestia dozei cauzatoare de supradozaj, apar valori crescute ale transaminazei și ale bilirubinei, de asemenea apare hepatomegalia și crește timpul de protrombină. Coma hepatică apare de obicei după 48 ore de la ingestie asociată cu icter, hipoglicemie și tulburări ale procesului de coagulare.

La administrarea prelungită a unor doze foarte mari comparativ cu doza zilnică prescrisă pot apare numai simptome ale sistemului nervos central.

Tratamentul supradozajului: evacuarea conținutului gastric prin provocarea de vărsături, tratament simptomatic iar ca antidot se administrează N-acetilcisteină în primele 10 ore de la ingestie (doza orală de atac: 140 mg/kg, după 8 ore se administrează doza de întreținere de 70 mg/kg la fiecare 4 ore).

Propifenazona:

Simptomele de supradozaj cele mai frecvente sunt vărsături, hipertensiune arterială, somnolență, convulsii.

Tratamentul constă în evacuarea conținutului gastric prin provocarea de vărsături și diureză forțată.

În cazul unui supradozaj grav se recomandă monitorizarea continuă a semnelor vitale.

În caz de convulsii se administrează barbiturice cu acțiune rapidă, sau diazepam i.v.

Administrarea teofilinei trebuie evitată pentru că poate provoca convulsii.

Cafeina:

Simptomele de supradozaj apar de obicei la administrarea într-un timp scurt a unei doze mai mari de cafeină de 1 g.

Simptome ale supradozajului sunt agitația, cefaleea, tahicardia, tahipnea, tremorul, polachiuria, convulsiile.

Tratamentul este simptomatic: normalizarea echilibrului hidro-electrolitic, evacuarea conținutului gastric prin provocarea de vărsături și lavaj gastric, cărbune activ, anticonvulsivante (diazepam, fenobarbital sau fenitoină), betablocante pentru contracararea efectelor cardiace, etc.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice antipiretice, anilide (inclusiv combinații), codul ATC: N02BE51

Cofedol conține paracetamol și propifenazonă, ambele având proprietăți analgezice, antipiretice, și cafeină, în cantitate redusă, cu rol de potențare a efectului terapeutic al medicamentului.

Efectele principale ale substanțelor active:

- 1) paracetamol: inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei prin mecanism central;
- 2) propifenazona: inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei;
- 3) cafeina: antagonist competitiv la nivelul receptorilor adenozinici de tip A1 și A2; inhibitor al enzimei 3,5-AMPC fosfodiesterază.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice principale ale substanțelor active:

Absorbție: absorbția intestinală a celor trei substanțe active este rapidă și aproape totală.

Legarea de proteine plasmatic: substanțele active din medicament circulă legate de proteinele plasmatic în proporție variabilă: paracetamol aproximativ 25%, propifenazona aproximativ 10% și cafeina 25-36%.

Metabolizare și distribuție

Paracetamol: efect metabolic de prim pasaj hepatic aproximativ 25%; volum de distribuție: 0,95 l/kg; concentrația plasmatică maximă după administrare orală apare la aproximativ 30-60 minute; timp de înjumătățire aproximativ 2-4 ore. Metabolizarea se produce majoritar prin intermediul sistemului enzimatic microzomal hepatic, aproximativ 60% prin glucuronconjugare și 30% prin sulfo-conjugare; în proporție mică se formează N-acetil-benzo-chinonimină, inactiv din punct de vedere farmacologic. Raportul dintre concentrația serică terapeutică și cea toxică este de aproximativ 1:10.

Propifenazonă: efectul metabolic de prim pasaj hepatic în cazul administrării orale este de aproximativ 25%, volumul de distribuție: 0,4 l/kg; concentrația plasmatică maximă apare după 30-40 minute, efectul farmacologic maxim este atins la aproximativ 90 minute de la administrare, timpul de înjumătățire prin eliminare este de 2,1-2,4 ore.

Cafeină: după administrare orală efectul farmacologic maxim este atins după 30-75 minute, metabolizarea la adulți este dependentă de doză și este caracterizat prin saturarea enzimelor metabolizante, timpul de înjumătățire prin eliminare este de 3-7 ore, la indivizi sănătoși prezentând diferențe individuale de până la 4-5 ori. Metaboliții principali: paraxantina (80%), teobromina (10%) și teofilina (4%). Volumul de distribuție: 0,52-1,06 l/kg.

Interacțiuni importante din punct de vedere farmacologic: cafeina crește ASC, C_{max}. respectiv micșorează valorile clearance-ului pentru paracetamol. Paracetamolul crește concentrația plasmatică și timpul de înjumătățire prin eliminare al propifenazonei.

Efectele de mai sus contribuie la creșterea eficacității analgezice a medicamentului.

Eliminare: Metaboliții conjugați ai paracetamolului se elimină, aproape în totalitate, prin urină. Cafeina nemodificată, respectiv 80-90% din metaboliți ajung în urină, aproximativ 2-5% se elimină prin căile biliare. Aproximativ 1% din propifenazonă rămâne neschimbată, restul se transformă majoritar în N-desmetil-propifenazonă și hidroxi-metil-propifenazonă, care se elimină pe cale renală.

Rata de metabolizare a componentelor activi scade semnificativ în cazul insuficienței renale și hepatice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele studiilor de toxicitate acută arată că doza terapeutică recomandată a celor trei substanțe active este mult sub doza toxică. Valorile LD₅₀, obținute în urma unor studii de toxicitate acută efectuată pe șobolan, administrare orală: 2400 mg/kg pentru paracetamol, 860 mg/kg pentru propifenazonă, respectiv 192 mg/kg pentru cafeină.

Studii de toxicitate cronică efectuată la șobolan, arată că efectele toxice renale, hepatice și gastro-intestinale ale substanțelor active ca atare, sau în combinații diferite, apar numai la doze care reprezintă multiplele dozelor terapeutice. Pe baza datelor disponibile, se poate concluziona că administrarea îndelungată a medicamentului, în doza terapeutică maximă, nu provoacă reacții adverse toxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon pregelatinizat (integral)

Amidon pregelatinizat (parțial)

Povidonă

Croscarmeloză sodică

Acid stearic

Izomalt

Talc

Dioxid de siliciu coloidal

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al a 10 comprimate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VITEMA S.A.
Șos. Alba Iulia nr. 156, Sibiu, jud. Sibiu, cod 550052, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16156/2025/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.