

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kofan[®] instant, 200 mg/200 mg/50 mg, tablete
INN: paracetamol/propifenazon/kofein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: paracetamol 200 mg
propifenazon 200 mg
kofein 50 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Okrugle, bele tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Kofan instant je indikovano za:

- Kratkotrajno ublažavanje blagih do umerenih bolova, kao što su glavobolja, zubobolja, menstrualni bolovi, postoperativni i reumatski bolovi;
- Ublažavanje bolova i snižavanje povišene telesne temperature kod prehlade i gripa.

Lek Kofan instant je namenjen za primenu kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pojedinačna doza

Odrasli: 1 – 2 tablete.

Ukoliko je potrebno, ova doza se može ponoviti najviše tri puta tokom 24 sata.
Tablete treba uzeti sa dosta vode ili neke druge tečnosti.

Pedijatrijska populacija

Lek Kofan instant je kontraindikovano kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Dozu je potrebno smanjiti (pojedinačna doza: 1 tableta, maksimalna dnevna doza: 3 tablete).

Lek se ne sme primenjivati duže od 3 dana bez prethodne konsultacije sa lekarom.
Ne uzimati sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol, propifenazon i/ili kofein.

Način primene

Lek Kofan instant je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na paracetamol, propifenazon ili derivate pirazolona, kofein ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Postojeće oštećenje koštane srži sa negativnim uticajem na stvaranje krvnih ćelija (granulocitopenija, leukopenija);
- Teško oštećena funkcija jetre i bubrega (videti odeljke 4.2. i 4.4);
- Genetski deficit glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze (simptom: hemolitička anemija);
- Hepatička porfirija;
- Kod prekomernog, ili hroničnog konzumiranja alkohola;
- Glavobolja izazvana lekovima;
- Težak srčani zastoj;
- Deca i adolescenti mlađi od 18 godina;
- Trudnoća;
- Dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prekoračenje preporučene doze može dovesti do ozbiljnih oštećenja jetre. Primenu antidota bi trebalo sprovesti što je moguće pre (videti odeljak 4.9).

Da bi se izbegao rizik od predoziranja potrebno je da istovremena primena drugih lekova koji se primenjuju ne sadrže paracetamol.

Pojava neželjenih dejstava može se smanjiti primenom najmanje efikasne doze leka tokom što kraćeg vremenskog perioda potrebnog za lečenje simptoma.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti:

Kliničke studije i epidemiološki podaci pokazuju da je primena nekih NSAID-a, naročito pri doziranju velikim dozama i u okviru dugotrajnog lečenja, povezana sa neznatno povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr.: infarkt miokarda ili moždani udar). Postoji nedovoljno podataka da bi se taj rizik isključio za propifenazon, paracetamol i kofein pri dnevnoj dozi od 3-4 tablete.

Preporučuje se dodatni oprez pri primeni ovih lekova kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili lakom ili srednje teškom srčanom insuficijencijom u anamnezi, jer je u vezi sa primenom lekova NSAID grupe utvrđeno nakupljanje tečnosti i pojava edema. Preporučuje se pažljivo praćenje i savetovanje ovih pacijenata.

Derivati fenazona mogu zbog preosetljivosti dovesti do poremećaja krvne slike; što se manifestuje pojavom osipa na koži, prisustva jakog umora, bolova u grlu ili čireva u ustima, treba konsultovati lekara. U pojedinačnim slučajevima primećene su alergijske reakcije u obliku teških, delom po život ugrožavajućih stanja šoka praćenih respiratornim distresom.

Lekovi koji sadrže paracetamol bi se u sledećim slučajevima trebali primenjivati sa posebnim oprezom:

- Hepatocelularna insuficijencija (*Child-Pugh-9*);
- Teška insuficijencija bubrega (klirens - kreatinina 10 mL/min, videti odeljak 4.2);
- *Gilbertov sindrom (Meulengracht -ova bolest)*;
- Preporučuje se poseban oprez kod gastrointestinalnih ulkusa ili krvarenja.

Poseban oprez se preporučuje kod pacijenata sa hroničnom pothranjenošću ili neuhranjenošću, kao i zloupotrebom alkohola.

Dugotrajna primena velikih doza analgetika može dovesti do glavobolje koja se ne sme lečiti povećanim dozama leka (videti odeljak 4.3).

Dugotrajno uzimanje analgetika, naročito onih sa kombinacijom više aktivnih supstanci, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega sa rizikom od otkazivanja bubrega (analgetska nefropatija).

U slučaju naglog smanjenja nakon dugotrajne primene velikih doza analgetika može doći do glavobolje, umora, bolova u mišićima, nervoze i vegetativnih simptoma. Ovi simptomi nestaju u roku od nekoliko dana. Do tada treba izostati ponovno uzimanje lekova protiv bolova, a ponovno uzimanje lekova ne bi trebalo nastaviti bez lekarskog saveta.

Kod pacijenata koji boluju od astme ili hroničnih infekcija disajnih puteva (naročito povezanih sa pojavom polenske groznice), posebno kod onih koji su preosetljivi na druge lekove protiv bolova i zapaljenja (NSAIL) potreban je oprez kod primene ovog leka, zbog rizika od astmatičnih napada i anafilaktičkog šoka.

Lekove koji sadrže kofein treba uzimati sa oprezom u malim dozama kod:

- tahiaritmije;
- ciroze jetre;
- hipertireoze;
- sindroma straha;
- ulkusa želuca i duodenuma.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze sa velikim anjonskim gapom (engl. *High Anion Gap Metabolic Acidosis*, HAGMA), posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. hronični alkoholizam), kao i kod onih pacijenata koji uzimaju maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu merenja 5-oksoprolina u urinu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena leka Kofan instant tableta sa drugim lekovima može dovesti do pojačanog ili oslabljenog delovanja.

Povećanje efekta

- uticaja oralnih antikoagulanasa, pre svega kod dugotrajne primene; pri povremenoj primeni postoji verovatno samo neznatan uticaj,
- resorpcije paracetamola preko metoklopramida,
- stvaranja toksičnih metabolita paracetamola preko lekova koji podstiču aktivnost enzima jetre (npr. barbiturati, antiepileptici, rifampicin),
- uzimanje probenecida sprečava vezivanje paracetamola za glukuronsku kiselinu i usled toga dovodi do smanjenja klirensa paracetamola za otprilike faktor 2. Kod istovremene primene probenecida bi se trebala smanjiti doza paracetamola,
- salicilamidi mogu dovesti do produženja poluvremena eliminacije paracetamola i usled toga do stvaranja hepatotoksičnih metabolita,
- poseban oprez se preporučuje kod istovremene primene lekova koji dovode do podsticanja aktivnosti enzima, kao i kod potencijalno hepatotoksičnih supstanci (videti odeljak 4.9),
- istovremeno uzimanje alkohola pojačava hepatotoksičnost paracetamola.

Smanjenje efekta

- brzine eliminacije hloramfenikola (na petinu),
- holestiramin smanjuje resorpciju paracetamola,
- velike doze paracetamola mogu smanjiti delovanje egzogenog insulina koji smanjuje šećer u krvi,
- Istovremena primena lekova koji usporavaju pražnjenja želuca, kao što je propantelin, može otežavati resorpciju i početak delovanja paracetamola.

Ostale interakcije

- istovremena primena paracetamola i zidovudina pojačava sklonost za razvoj neutropenije,
- kofein ubrzava resorpciju ergotamina,
- kofein smanjuje sedativni efekat mnogobrojnih supstanci (npr. barbiturati i antihistaminici),
- kofein pojačava tahikardični efekat simpatomimetika,

- kod supstanci sa širokim spektrom delovanja, interakcije mogu pojedinačno biti različite i nepredvidive (npr. kod benzodiazepina),
- oralni kontraceptivi, cimetidin i disulfiram smanjuju razgradnju kofeina u jetri, barbiturati i pušenje je ubrzavaju,
- izlučivanje teofilina se smanjuje prisustvom kofeina. Kofein povećava potencijal zavisnosti od supstanci efedrin-tipa,
- istovremeno primena nekih inhibitora giraze tipa hinolon karbonske kiseline može produžiti izlučivanje kofeina i njegovog produkta razgradnje paraksantina,
- potreban je oprez pri istovremenoj primeni paracetamola i flukloksacilina jer je istovremeno uzimanje tih lekova povezano s metaboličkom acidozom s velikim anionskim gepom, posebno kod pacijenata kod kojih su prisutni faktori rizika (videti odeljak 4.4).

Uticaji na vrednosti laboratorijskih testova

Uzimanje paracetamola može uticati na određivanje mokraćne kiseline pomoću fosfor volframove kiseline, kao i na određivanje šećera u krvi pomoću glukoza-oksidaza-peroksidaze.

Velike doze levodope mogu interferirati u plazmi sa metabolitima paracetamola i dati lažno pozitivnu vrednost na prisustvo paracetamola u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Kofan Instant tablete se ne sme uzimati u periodu trudnoće i dojenja (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Nije poznato da paracetamol, propifenazon ili kofein imaju uticaj na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Kofan Instant nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kod procene učestalosti neželjenih dejstava za osnovu se uzimaju sledeće kategorije:

- Veoma često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Veoma retko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji imunskog sistema:

Veoma retko: alergijske reakcije koštane srži (pancitopenija, leukocitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza), određena oboljenja krvi (methemoglobinemija), astma, bronhospazam, polenska groznica, otok sluzokože nosa, anafilaktički šok, *Quincke*-ov edem, otežano disanje, znojenje, mučnina, pad krvnog pritiska. Anafilaktička reakcija može nastati neposredno ili do jedan sat nakon primene propifenazona.

Psihijatrijski poremećaji:

Retko: Kofein može prouzrokovati poremećaje sna.

Poremećaji nervnog sistema:

Retko: Kofein može prouzrokovati pojavu pritiska u glavi.

Gastrointestinalni poremećaji:

Retko: Mučnina, nadimanje, bolovi u stomaku, povraćanje, pojava lezija na sluzokoži u ustima.

Hepatobilijarni poremećaji:

Retko: Povećane vrednosti enzima jetre-transaminaza, holestaza.

Nepoznato: Uzimanje velikih doza paracetamola (dugotrajna terapija sa više grama dnevno), može uzrokovati teško oštećenje funkcije jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Retko: Alergijske reakcije na koži (eritem, urtikarija), eventualno sa povećanjem telesne temperature, lezije na sluzokoži.

Veoma retko: Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija na koži.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Nepoznato: Uzimanje većih doza paracetamola (dugotrajna primena više grama na dan) može dovesti do oštećenja funkcije bubrega.

Edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija su utvrđeni u vezi sa uzimanjem lekova NSAIL-grupe.

Kliničke studije i epidemiološki podaci pokazuju da je primena nekih NSAIL-a, naročito kod uzimanja velikih doza a u sklopu dugotrajne terapije, povezana sa neznatno povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr.: infarkt miokarda ili moždani udar).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Propifenazon i kofein:

U slučaju teškog predoziranja kofeinom, može doći do pospanosti ili nesvestice, problema sa vidom, konvulzija, epileptičnog napada, alergija, agranulocitoze, uznemirenosti i problema sa srčanim ritmom.

Simptomi trovanja mogu nastati pri uzimanju doze od 1 g kofeina, ako se uzima u kratkom vremenskom periodu.

Paracetamol:

Rizik od intoksikacije postoji naročito kod starijih osoba, manje dece, osoba sa nekim oboljenjem jetre, hroničnom zloupotrebom alkohola, dugotrajnom nepravilnom ishranom i kod istovremene primene lekova koji potstiču aktivnost enzima. U ovim slučajevima predoziranje paracetamolom može dovesti do smrtnog ishoda. U pravilu dolazi do pojave sledećih simptoma u roku od 24 sata: mučnina, povraćanje, anoreksija, bledilo i bolovi u stomaku. Nakon toga može doći do poboljšanja subjektivnog zdravstvenog stanja, međutim i dalje su prisutni blaži bolovi u stomaku što ukazuje na oštećenje jetre.

Predoziranje pojedinačnom dozom paracetamola od oko 6 g ili više kod odraslih, dovodi do nekroze ćelija jetre, koja može dovesti do potpune ireverzibilne nekroze i kasnije do hepatocelularne insuficijencije, metaboličke acidoze i encefalopatije. Ovo opet, može dovesti do kome sa smrtnim ishodom. Istovremeno su primećene povećane koncentracije enzima jetre-transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina u kombinaciji sa povećanim protrombinskim vremenom, što se može pojaviti 12-48 sati nakon primene. Klinički simptomi oštećenja jetre postaju u pravilu vidljivi nakon 2 dana, a nakon 4-6 dana dostižu maksimum. I onda kada ne postoje teška oštećenja jetre, može doći do akutnog otkazivanja bubrega sa akutnom tubularnom nekrozom.

U druge simptome, nezavisno od jetre, koji su uočeni nakon predoziranja paracetamolom, ubrajaju se anomalije miokarda i pankreatitis.

Terapija:

Već kod postojanja sumnje na intoksikaciju paracetamolom korisno je u prvih 10 sati intravenski primeniti donatora SH-grupe, kao što je npr. N-acetilcistein. Trovanje izazvano drugim aktivnim supstancama leka treba lečiti simptomatski.

N-acetilcistein u prvih 10 sati (oralno: početna doza 140 mg po kg/telesne mase, nakon 8 sati doza održavanja od 70 mg po kg/telesne mase svaka 4 sata).

Međutim N-acetilcistein može i nakon 10 do 48 sati još uvek dati izvesnu zaštitu. U tom slučaju sledi dugotrajnije uzimanje. Kod pacijenata sa anamnezom astme, usled terapije N-acetilcisteinom može se izazvati napad astme.

Primena hemodijalize može smanjiti koncentraciju paracetamola u plazmi. Preporučuje se određivanje koncentracije paracetamola u plazmi.

Lečenje simptoma predoziranja određuje se prema obimu, stadijumu i kliničkoj slici u skladu sa uobičajenim merama u intenzivnoj terapiji.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici, ostali analgetici i antipiretici, anilidi

ATC šifra: N02BE51

Lek Kofan tablete predstavlja kombinaciju aktivnih supstanci sa analgetskim i antipiretskim svojstvima.

Paracetamol: ima analgetsko i antipiretičko dejstvo. Mehanizam dejstva paracetamola je inhibicija enzima ciklooksigenaze u CNS-u, dok je dejstvo leka na periferiji minimalno.

Propifenazon: ima analgetsko i antipiretičko dejstvo koje je rezultat inhibicije sinteze prostaglandida E2 i F2-alfa.

Kofein: centralni stimulatívni efekat kofeina bazira se na blokadi adenozijskih receptora. Za kofein je takođe dokazano da deluje kao adjuvantni analgetik.

5.2. Farmakokinetički podaci

Paracetamol se resorbuje brzo i potpuno, maksimalne koncentracije u plazmi se postižu nakon 30 do 60 minuta.

Paracetamol se metaboliše u jetri i izlučuje urinom u obliku konjugata glukuronida i konjugata sulfata. Manje od 5% se eliminiše u vidu nepromenjenog paracetamola. Poluvreme eliminacije iznosi oko 2 sata.

U toku biotransformacije terapijskih doza paracetamola, toksični metabolit N-acetil-p-benzohinonimin (NABQI), koji se inače proizvodi u veoma malim količinama, detoksikuje se konjugacijom sa glutathionom. U slučaju namerne ili slučajne intoksikacije većim količinama paracetamola, NABQI se može akumulirati usled nedostatka endogenog glutathiona i može uzrokovati nekrozu jetre i renalnih tubula.

Kod teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina 10 mL/min) produženo je izlučivanje paracetamola i njegovih metabolita.

Paracetamol prelazi placentalnu barijeru i može se naći u majčinom mleku.

Propifenazon se resorbuje brzo i skoro potpuno, maksimalna koncentracija u plazmi nastaje nakon otprilike 30 minuta, poluvreme eliminacije u plazmi iznosi 1 do 2 ½ sata. Slabo se vezuje za proteine plazme (oko 10 %).

Propifenazon prolazi placentalnu barijeru i može se naći u majčinom mleku.

Propifenazon se pretežno metaboliše u jetri (prije svega demetilacijom). Kao glavni metabolit pojavljuje se u urinu N-2-demetil-propifenazon enolglukuronid (80%). Većina metabolita se pretežno eliminiše putem bubrega u obliku konjugata glukuronske kiseline; samo 1% nepromenjenog propifenazona se nalazi u urinu.

Kofein se resorbuje brzo i potpuno. Vezivanje za proteine plazme varira između 30 i 40%. Dobro se distribuira, brzo prolazi kroz krvno-moždanu i placentalnu barijeru imože se naći u majčinom mleku.

Kofein se gotovo u potpunosti metaboliše u jetri procesima oksidacije, demetilacije i acetilacije i izlučuje urinom u vidu različitih metabolita, pri čemu se svega oko 1% izlučuje nepromenjeno. Poluvreme eliminacije kod odraslih iznosi od 3 do 6 sati. Kofein se smatra adjuvansom koji poboljšava efekat analgetskih supstanci.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama na životinjama u vezi sa akutnom, subhroničnom i hroničnom toksičnošću paracetamola primećene su gastrointestinalne lezije, promene u krvnoj slici, degenerativne promene parenhima jetre i bubrega, kao i nekroze. Kod ponovljene primene propifenazona u velikim dozama uočene su masna jetra i zapaljenjske promene jetre. Kofein u veoma velikim dozama izaziva simptome na nivou centralnog nervnog sistema i krvotoka.

Paracetamol ne pokazuje kancerogeni, teratogeni niti mutageni potencijal, pri uzimanju uobičajeno propisanih doza.

Propifenazon nema dokazani kancerogeni i mutageni potencijal pri uzimanju uobičajeno propisanih doza.

Konvencionalne studije za evaluaciju reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola, u skladu sa trenutno prihvaćenim standardima, nisu dostupne.

Propifenazon nema dokazani kancerogeni, mutageni ili teratogeni potencijal, ali je uočena povećana toksičnost jetre kod trudnica i zastoj rasta kod fetusa.

Nema relevantnih podataka pri primeni leka kod ljudi.

U veoma velikim dozama kofein ima mutagena i teratogena svojstva (iznad terapijskih doza koje se primenjuju kod ljudi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, kukuruzni
- Talk
- Povidon
- Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30° C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/Al, sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 10 tableta (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BOSNALIJEK DD, BEOGRAD
Cara Nikolaja II 61/B, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457000 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.12.2002.god

Datum poslednje obnove dozvole: 11.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.