

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Coldfexin 500 mg/12,2 mg pulbere pentru soluție orală

Coldfexin FORTE 1000 mg/12,2 mg pulbere pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține paracetamol 500 mg și clorhidrat de fenilefrină 12,2 mg echivalent cu fenilefrină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare plic conține 1,83 g zahăr, 17,5 mg aspartam (E 951), 1 mg sorbitol (E 420).

Fiecare plic conține paracetamol 1000 mg și clorhidrat de fenilefrină 12,2 mg echivalent cu fenilefrină 10 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare plic conține 3,8 g zahăr, 35 mg aspartam (E 951), 1 mg sorbitol (E 420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală

Pulbere albă cu miros de lămâie

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament simptomatic de scurtă durată al răcelii și gripei (dureri, febră) în cazul asocierii cu congestie nazală.

Coldfexin/Coldfexin FORTE este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani

Un plic se dizolvă într-o ceașcă mică (125 ml) prin amestec cu apă fierbinte.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani și greutate peste 50 ani

Un plic se dizolvă într-o cană (250 ml) prin amestec cu apă fierbinte.

Doza poate fi repetată la 4-6 ore.

Nu trebuie utilizate mai mult de 4 doze în 24 de ore.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta sub 16 ani

Coldfexin/Coldfexin FORTE nu se recomandă pentru utilizare la copii cu vârsta sub 16 ani fără recomandarea medicului.

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență a funcției hepatice sau sindrom Gilbert, doza trebuie scăzută sau intervalul dintre doze trebuie prelungit.

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puțin 8 ore.

Vârstnici:

Nu există indicații pentru care doza să fie modificată la persoanele vârstnice.

Se recomandă supraveghere medicală în cazul în care simptomele nu se ameliorează sau se agravează după 3 zile de tratament cu Coldfexin/Coldfexin FORTE.

Mod de administrare

Administrare orală după dizolvare în apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiune coronariană severă
- Hipertensiune arterială
- Glaucom
- Hipertiroidism
- Pacienții care utilizează antidepresive triciclice
- Pacienții care au utilizat inhibitori de monoaminooxidază (MAO) în ultimele 2 săptămâni
- Insuficiență hepatică severă
- Hepatită acută
- Abuz de alcool etilic

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizare cu prudență la pacienții cu:

- Fenomen Raynaud
- Diabet zaharat
- Insuficiență renală moderată și severă
- Tulburări ale funcției ficatului: insuficiență hepatocelulară ușoară până la moderată (incluzând sindrom Gilbert), insuficiență hepatică severă (Child-Pugh > 9), hepatită acută și tratament concomitent cu medicamente care afectează funcția hepatică
- Anemie hemolitică
- Deshidratare
- Abuz de alcool etilic
- Malnutriție cronică
- Depleție de glutatation datorată tulburărilor metabolice
- Hipertrofie de prostată
- Feocromocitom

Acest medicament nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente care conțin paracetamol. Doze mai mari decât cele recomandate pot determina afectare hepatică severă. Semnele clinice ale afectării hepatice nu devin evidente clinic decât după 2 zile după ingestie. Trebuie administrat un antidot cât de curând posibil. De asemenea, vezi pct 4.9.

Trebuie evitate băuturile alcoolice, deoarece alcoolul etilic în asociere cu paracetamol poate determina afectare hepatică.

Pacienții nu trebuie să utilizeze alte medicamente simpatomimetice, incluzând alte produse decongestionante nazale sau oftalmice.

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu astm care sunt sensibili la acidul acetilsalicilic, deoarece în asociere cu paracetamol au fost raportate bronhospasme ușoare (reacție încrucișată).

Fiecare plic conține zahăr 1,8 g.

Fiecare plic conține zahăr 3,8 g.

Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu diabet zaharat.

Coldfexin/Coldfexin FORTE conține zahăr și sorbitol (E 420), aspartam (E 951) și sodiu. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aspartamul (E 951) este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător persoanelor cu fenilcetonurie.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamol

Medicamentele care acționează asupra enzimelor hepatice microzomale, precum alcool etilic, barbiturice, anticonvulsivante cum sunt fenitoina, fenobarbital, metilfenobarbital și primidona, rifampicina, inhibitorii de monoaminooxidază și antidepressivul triciclic pot crește hepatotoxicitatea paracetamolului, în special după supradozare.

Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi scăzută de medicamente anticolinergice (de exemplu glicopirronium, propantelină) și crescută de metoclopramidă sau domperidonă și absorbția redusă de colestiramină.

Izoniazida reduce clearance-ul paracetamolului cu posibila potențare a acțiunilor și/sau a toxicității, prin inhibarea metabolismului acestuia la nivel hepatic. Efectul anticoagulant al warfarinei și a altor medicamente cumarinice poate fi accentuat prin utilizare zilnică prelungită a paracetamolului cu risc crescut de hemoragie; dozele ocazionale nu au efect semnificativ. Probenecid reduce clearance-ul paracetamolului prin inhibarea conjugării cu acidul glucuronic.

Utilizarea regulată a paracetamolului reduce metabolismul zidovudinei (risc crescut pentru neutropenie).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cloramfenicol poate fi prelungit de paracetamol.

Fenilefrină

Fenilefrina poate interacționa cu alte simpatomimetice, vasodilatatoare, alfa- și beta-blocanți sau alte antihipertensive (incluzând guanetidina).

Efectul vasopresor al fenilefrinei poate fi potențat de digoxină, inhibitori MAO, antidepressivul triciclic cum sunt amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina sau doxepina sau tetraciclice cum sunt maprotilina; antidepressivul cum sunt fenelzina, acid izocarboxilic, nialamida, tranilcipromina, moclobemida; medicamente pentru boala Parkinson cum sunt selegilina și altele cum este furazolidonul.

Este contraindicat la pacienții care utilizează în mod curent sau la care a fost întrerupt de 2 săptămâni tratamentul cu inhibitori de monoaminooxidază.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea interacțiunilor la copiii cu vârsta peste 16 ani să fie similare cu cele de la adulți.

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Sarcina

Paracetamol

Studiile epidemiologice asupra neurodezvoltării la copiii expuși la paracetamol în utero arată rezultate neconcludente.

Fenilefrină

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea fenilefrinei la femeile gravide. Vasoconstricția la nivelul uterului și fluxul sanguin uterin redus asociate cu utilizarea fenilefrinei pot determina hipoxie fetală. Până vor fi disponibile mai multe informații, utilizarea fenilefrinei trebuie evitată pe parcursul sarcinii.

Alăptarea

Paracetamol

Paracetamol se elimină în laptele matern, dar nu în cantități semnificative clinic. Datele disponibile publicate nu contraindică alăptarea.

Fenilefrină

Nu sunt date disponibile referitoare la eliminarea fenilefrinei în laptele matern și nu există rapoarte referitoare la acțiunea fenilefrinei asupra copilului alăptat. Până când vor fi disponibile mai multe date, utilizarea fenilefrinei trebuie evitată la femeile care alăptează.

În concluzie Coldfexin/Coldfexin FORTE nu este recomandat pe parcursul sarcinii și alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt dovezi din studiile non-clinice care să indice efectele paracetamol asupra fertilității feminine și masculine în dozele relevante clinic. Efectele fenilefrinei asupra fertilității feminine și masculine nu au fost studiate.

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

Nu au fost efectuate studii cu privire la capacitatea de a conduce mașini sau de a folosi utilaje. Nu au fost prezentate astfel de efecte până în prezent.

4.8 Reacții adverse

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează:

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

Frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$),

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

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1000$),

Foarte rare ($<1/10\ 000$),

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

Paracetamol

Aparate, Sisteme și organe	Frecvență	Simptome
Tulburări hematologice și	Rare	Discrazie sanguină incluzând tulburări

limfatice		plachetare, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice sau de hipersensibilitate incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, anafilaxie și bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Pancreatită acută
Tulburări hepato-biliare	Rare	Funcție hepatică anormală (creștere a transaminazelor serice), insuficiență hepatică, necroză hepatică, icter
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Hipersensibilitatea incluzând reacție cutanată tranzitorie și urticarie, prurit, transpirații, purpură, angioedem
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Nefrită interstițială după utilizarea prelungită a dozelor mari de paracetamol Piurie sterilă (urină tulbure)

Cu o frecvență necunoscută au fost raportate eritem polimorf, edem al laringelui, șoc anafilactic, anemie, insuficiență hepatică și hepatită, afectare renală (insuficiență renală severă, hematurie, anurie), efecte gastro-intestinale și vertij.

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate severe.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea interacțiunilor la copiii cu vârsta peste 16 ani să fie similare cu cele de la adulți.

Fenilefrină

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Simptome
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice sau de hipersensibilitate incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, anafilaxie și bronhospasm
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	Pot să apară insomnie, nervozitate, tremor, anxietate, neliniște, confuzie, iritabilitate amețeli și cefalee
Tulburări cardiace	Rare	Tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	Rare	Creștere a tensiunii arteriale
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Anorexie, greață și vărsături

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea interacțiunilor la copiii cu vârsta peste 16 ani să fie similare cu cele de la adulți.

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

Supradozajul cu paracetamol poate duce la afectarea ficatului care poate fi letală. Simptomele apar în general în primele 24 de ore și cuprind: greață, vărsături, anorexie, paloare și dureri abdominale sau pacienții pot fi asimptomatici.

Supradozajul cu paracetamol poate provoca necroza celulelor hepatice care poate induce necroză completă și ireversibilă, determinând insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică și encefalopatie care poate duce la comă și deces. Concomitent, au fost observate creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactat dehidrogenazei și bilirubinei precum și scăderea valorilor protrombinemiei care poate să apară la 12 - 48 ore după administrare.

Afectarea hepatică este posibilă la pacienții care au utilizat mai mult decât doza recomandată de paracetamol. Cantitățile în exces de metabolit toxic (metabolizat în mod normal de glutatation în cazul ingestiei de paracetamol în doză normală) se leagă ireversibil la nivelul țesutului hepatic.

Unii pacienți pot prezenta risc crescut de afectare hepatică din cauza toxicității paracetamolului.

Factorii de risc includ:

- Pacienți cu boală hepatică
- Pacienți vârstnici
- Copii
- Pacienți cu tratament pe termen lung cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente inductoare ale enzimelor hepatice
- Pacienți care consumă cu regularitate alcool etilic în exces
- Pacienți cu depleție de glutatation de exemplu în cazul tulburărilor de alimentație, fibrozei chistice, infecțiilor HIV, malnutriției, cașexiei

Simptome:

Simptomele supradozajului cu paracetamol apar în primele 24 de ore după administrare și constau în: paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Afectarea hepatică poate deveni aparentă după 12-48 ore de la ingestie. Pot să apară anomalii ale metabolismului glucidic și acidoză metabolică. În intoxicația severă insuficiența hepatică progresează spre encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral și deces. Insuficiența renală acută cu necroză tubulară susținută de durerea lombară, hematuria și proteinuria pot să apară chiar și în absența afectării renale severe. Au fost raportate aritmia cardiacă și pancreatita.

După utilizarea îndelungată a dozelor mari de paracetamol poate să apară hipokaliemie.

Abordare terapeutică

Spitalizare de urgență

Trebuie prelevată o probă de sânge pentru determinarea concentrației plasmatice a paracetamolului. În cazul unei supradoze acute, concentrația plasmatică de paracetamol trebuie măsurată la 4 ore după ingestie. Administrarea cărbunelui activ ar trebui să fie luată în considerare în cazul în care supradozajul de paracetamol a fost ingerat cu o oră înainte.

Lavaj gastric

Antidotul N-acetilcisteină (NAC) se administrează pe cale intravenoasă sau orală cât mai repede posibil conform ghidului național de tratament.

Trebuie instituit tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alte analgezice și antipiretice;

Cod ATC: N02BE51.

Mecanism de acțiune

Paracetamol

Paracetamol, in vivo are activitate analgezică și antipiretică, care este mediată prin intermediul inhibării ciclooxigenazei (COX) la nivelul sistemului nervos central. Deși acest mecanism este similar cu cel pentru medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), paracetamol nu are activitate antiinflamatorie și nu inhibă producția de tromboxan. Căi adiționale precum calea descendentă dureroasă serotoninergică, pot fi implicate în efectul antinociceptiv al paracetamolului.

Fenilefrină

Fenilefrina este un agonist potent al adreno receptorilor alfa-1. Acțiunea sa la nivelul receptorilor periferici alfa 1 induce vasoconstricție, la nivelul mucoasei nazale, care reduce edemul și congestia nazală.

În cazul administrării intravenoase, fenilefrina crește semnificativ rezistența periferică (RP), presiunea sanguină sistolică (PSS) și diastolică (PSD), în timp ce ritmul cardiac scade ca urmare a tahicardiei reflexe.

Tulburările hemodinamice determinate de fenilefrină IV diferă în funcție de vârstă și de tensiunea arterială bazală. Subiecții tineri normotensivi vor prezenta scăderi mai mari ale ritmului cardiac și o creștere mai redusă a PSS comparativ cu persoanele hipertensive tinere și persoanele vârstnice normotensive, în timp ce persoanele vârstnice hipertensive prezintă cel mai puțin accentuat reflex bradicardic și cea mai pronunțată creștere a PSS.

Fenilefrina administrată oral nu a demonstrat efecte cardiovasculare semnificative în dozele recomandate de 10-12,2 mg administrate de patru ori pe zi. Dozele orale de 40-60 mg necesită supraveghere clinică datorită efectelor cardiovasculare cum sunt creșterea presiunii diastolice și bradicardia reflexă.

Interacțiunile hipertensive apar între aminele simpatomimetice cum este fenilefrina și inhibitorii de monoaminooxidază. Fenilefrina poate reduce eficacitatea medicamentelor beta-blocante și a celor antihipertensive.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție/Distributie

Biodisponibilitatea absolută a paracetamolului administrat pe cale orală este de 75% și depinde de metabolizarea la nivelul primului pasaj. T_{max} , deși dependent de forma farmaceutică, se situează de obicei între 30 și 120 de minute. Nivelul de absorbție nu depinde de forma farmaceutică.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2-2,5 ore.

Metabolizare

Metaboliții principali sunt glucuronoconjugați și sulfoconjugați (> 80%) care se elimină prin urină. O cantitate mică de paracetamol (< 10%) se oxidează la nivel hepatic prin intermediul citocromului P4502E1 (CYP2E1). Această reacție produce metabolitul intens reactiv N-acetil-p-benzoquinone imină (NABI) care este responsabil pentru hepatotoxicitatea centrolobulară asociată cu supradozajul de paracetamol.

Fenilefrină

Absorbție/Distributie

În cazul administrării prin perfuzie intravenoasă, concentrațiile 3H-fenilefrinei libere cresc la finalul perfuziei, urmând ca valorile plasmatică să scadă după un model bioexponențial, de 80% în primele 15 minute urmate de o scădere lentă cu o medie a timpului de înjumătățire plasmatică de 2 ore. În cazul

administrării orale fenilefrina se absoarbe din tractul gastro-intestinal cu un maxim de absorbție situat între 45 și 75 minute.

Eliminare

După o fază scurtă de eliminare rapidă, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 2,5 ore. În starea de echilibru, volumul de distribuție este de 340 l, indicând acumularea în anumite compartimente de organ. Clearance-ul renal este doar o fracțiune din totalul clearance-ului plasmatic.

Metabolizare

Datorită metabolismului extensiv la nivelul primului pasaj, biodisponibilitatea totală a fenilefrinei este de aproximativ 38%, din care 1% este activ, fenilefrină non-conjugată.

Fenilefrina are activitate de decongestionant nazal la administrarea orală; substanța activă este distribuită pe calea circulației sistemice către patul vascular nazal. În cazul administrării orale ca decongestionant nazal fenilefrina se administrează de obicei la interval de 4-6 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile studii convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității pentru reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid ascorbic

Sucroză

Aspartam (E951)

Aromă de lămâie (conține: uleiuri naturale de lămâie, arome de substanțe naturale, maltodextrină, manitol (E 421), gluconolactonă, gumă arabică, sorbitol (E420), dioxid de siliciu coloidal anhidru și α -tocoferol (E 307))

Zaharină sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Acid citric anhidru

Citrat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Soluția reconstituită în apă fierbinte: 1 oră.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere pentru soluție orală ambalată plicuri laminate din hârtie și aluminiu care sunt ambalate într-o cutie de carton.

Mărimi de ambalaj:

Coldfexin 500 mg/12,2 mg pulbere pentru soluție orală și conținutul ambalajului

Cutii cu 6, 10, 20 plicuri

Coldfexin FORTE 1000 mg/12,2 mg pulbere pentru soluție orală și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 plicuri

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comecializate.

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

Sandoz S.R.L.,
Str. Livezeni nr. 7A,
540472 Târgu Mureș
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ

12013/2019/01-03
12014/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022