

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efferalgan, 300 mg, czopki doodbytnicze

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden czopek zawiera 300 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: lecytyna z oleju sojowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Czopek doodbytniczy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Gorączka.
- Leczenie objawowe stanów grypopodobnych i przeziębienia.
- Bóle różnego pochodzenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U dzieci należy przestrzegać dawkowania w odniesieniu do masy ciała, w związku z tym należy wybrać Efferalgan, czopki doodbytnicze o odpowiedniej mocy. Przybliżony wiek odpowiadający określonej masie ciała został podany jedynie jako wskazówka.

U dzieci zalecana dawka jednorazowa paracetamolu wynosi około 15 mg/kg masy ciała (mc.). W razie konieczności można ją podawać do 4 razy na dobę, nie częściej niż co 6 godzin. Zalecana maksymalna dawka dobową paracetamolu wynosi około 60 mg/kg mc.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony dla dzieci o masie ciała 15 do 30 kg (w wieku około 3 do 9 lat).

Dawkowanie

Zalecana dawka jednorazowa to 1 czopek (300 mg paracetamolu). W razie konieczności dawkę można powtarzać, nie częściej niż co 6 godzin. Nie należy stosować więcej niż 4 czopki na dobę (maksymalna dawka dobową paracetamolu wynosi 1200 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek minimalny odstęp pomiędzy dawkami powinien być zgodny z następującym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami
CrCl $\geq$ 10 ml/min	6 godzin
CrCl $<$ 10 ml/min	8 godzin

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę produktu lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. W następujących sytuacjach maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 60 mg/kg mc./dobę (nie powinna przekroczyć 2 g/dobę):

- u dorosłych o masie ciała poniżej 50 kg,
- przewlekła lub wyrównana czynna choroba wątroby, łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby,
- zespół Gilberta (rodzinna hiperbilirubinemia niehemolityczna),
- przewlekła choroba alkoholowa,
- przewlekłe niedożywienie (małe rezerwy glutationu w wątrobie),
- odwodnienie.

Sposób podawania

Podanie doodbytnicze.

Nie zaleca się stosowania czopków u dzieci z biegunką.

Częstość stosowania

Ze względu na możliwość miejscowego działania drażniącego nie zaleca się stosowania czopków częściej niż 4 razy na dobę.

U dzieci należy zachować równe 6-godzinne odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami zarówno w dzień, jak i w nocy.

Czas trwania leczenia

Czas stosowania czopków powinien być możliwie jak najkrótszy. Nie stosować dłużej niż 3 dni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paracetamol lub chlorowodorek propacetamolu (prekursor paracetamolu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby lub czynna niewyrównana choroba wątroby.
- Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), może prowadzić do anemii hemolitycznej.
- Leczenie inhibitorami MAO oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu leczenia.
- Przebyte ostatnio zapalenie odbytu, odbytnicy lub krwawienie z odbytu.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę pochodzącą z oleju sojowego. W przypadku nadwrażliwości na soję lub orzeszki ziemne produkt leczniczy jest przeciwwskazany.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Ten produkt leczniczy zawiera paracetamol. Aby uniknąć ryzyka przedawkowania, należy sprawdzić, czy inne produkty lecznicze (w tym wydawane na receptę i bez recepty) przyjmowane przez pacjenta, nie zawierają paracetamolu. Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby i śmierci.

W przypadku stosowania czopków istnieje ryzyko miejscowego podrażnienia, którego częstość i nasilenie wzrasta wraz z czasem leczenia, częstością stosowania i dawką produktu leczniczego.

Jeśli u dziecka stosowana jest dawka paracetamolu 60 mg/kg mc./dobę, można rozważyć stosowanie innych leków przeciwgorączkowych jedynie w przypadku niewystarczającego działania.

Nie stosować dawek większych niż zalecane. Podawanie dawek paracetamolu większych niż zalecane niesie ze sobą ryzyko bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kliniczne, podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (obejmujące nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby,

zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) pojawiają się zazwyczaj po jednym do dwóch dni od przedawkowania paracetamolu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach. Leczenie z zastosowaniem antidotum należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Paracetamol może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą być śmiertelne. Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i przestaniu stosowania produktu w przypadku wystąpienia wysypki skórnej lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

Środki ostrożności

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu paracetamolu (patrz punkt 4.2):

- w niewydolności wątroby, w tym zespole Gilberta (rodzinna hiperbilirubinemia),
- w ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2),
- w przypadku anoreksji, bulimii lub kacheksji,
- w chorobie alkoholowej,
- u pacjentów przewlekłe niedożywionych (z niskimi rezerwami glutationu w wątrobie),
- w odwodnieniu organizmu,
- w przypadku hipowolemii.

Podczas długotrwałego (powyżej 3 miesięcy) stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z przewlekłym bólem głowy, przy stosowaniu co dwa dni lub częściej, może dojść do rozwoju lub nasilenia bólu głowy. Bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (ang. *Medication-Overuse Headache*, MOH) nie należy leczyć przez zwiększanie dawki. W takich przypadkach, w porozumieniu z lekarzem, należy zaprzestać stosowania leków przeciwbólowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu równocześnie z inhibitorami MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami ze względu na możliwość wystąpienia stanu pobudzenia i wysokiej gorączki.

Salicylamid może wydłużać czas eliminacji paracetamolu.

Jednoczesne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie paracetamolu z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny, w tym warfaryną, może prowadzić do wystąpienia nieznacznych zmian w wartościach współczynnika INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstość monitorowania wartości współczynnika INR w trakcie jednoczesnego stosowania, jak również przez tydzień po odstawieniu paracetamolu.

Jednocześnie podawana fenytoina może spowodować zmniejszenie skuteczności paracetamolu i zwiększenie ryzyka toksyczności dla wątroby. Pacjenci leczeni fenytoiną powinni unikać dużych i (lub) długotrwale stosowanych dawek paracetamolu. Tych pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów hepatotoksyczności.

Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania produktu z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.

Substancje indukujące enzymy: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i substancji indukujących enzymy wątrobowe m.in. leków przeciwpadaczkowych, barbituranów, ryfampicyny oraz izoniazydu (patrz punkt 4.9).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania flukloksacyliny z paracetamolem, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *High Anion Gap Metabolic Acidosis*), szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru glutationu, takimi jak ciężkie zaburzenia czynności nerek, posocznica, niedożywienie i przewlekły alkoholizm. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu, w celu wykrycia zaburzeń kwasowo-zasadowych, a mianowicie HAGMA.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Paracetamol może wpływać na oznaczanie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą fosforowolframową oraz oznaczanie stężenia glukozy we krwi metodą oksydazowo-peroksydazową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ten produkt jest przeznaczony dla dzieci (patrz punkt 4.2).

Płodność

Nie ma dostępnych wystarczających danych, aby wskazać czy paracetamol ma wpływ na płodność.

Ciąża

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Karmienie piersią

Po podaniu paracetamol przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Obserwowano występowanie wysypki u niemowląt, które są karmione piersią. Paracetamol może być stosowany w okresie karmienia piersią za zgodą lekarza i w indywidualnych przypadkach. Należy zachować ostrożność w czasie stosowania leku w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określana jest następująco: rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna (w tym niedociśnienie), Wstrząs anafilaktyczny, Reakcje nadwrażliwości*, Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Biegunka, Bóle brzucha.
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia, Leukopenia, Neutropenia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Zaczerwienienie skóry, Wysypka, Rumień, Pokrzywka, Plamica, Ostra uogólniona osutka krostkowa, Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, Zespół Stevensa-Johnsona.

*Zgłaszane były bardzo rzadkie, wymagające odstawienia leczenia, przypadki reakcji nadwrażliwości (duszność, skurcz oskrzeli, nadmierne pocenie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby (obejmujące nagłe, ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) dotyczy szczególnie pacjentów w wieku podeszłym, małych dzieci, pacjentów długotrwale niedożywionych, z chorobą alkoholową, chorobami wątroby oraz pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe (równie często występuje przypadkowe zatrucie, jak i przedawkowanie).
W tych przypadkach przedawkowanie może mieć nawet skutek śmiertelny.

Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie produktu może spowodować wystąpienie w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawów takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, bladość, nadmierna potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, objawiające się rozpieraniem w nadbrzuchu, powrotem nudności i żółtaczką.

Przedawkowanie po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5 g lub więcej w przypadku osób dorosłych lub 140 mg/kg mc. u dzieci, powoduje cytolityczne zapalenie wątroby, mogące spowodować pełną i nieodwracalną martwicę, objawiającą się niewydolnością wątroby, kwasicią metaboliczną i encefalopatią wątrobową, która może doprowadzić do śpiączki lub śmierci.

Jednocześnie w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu, obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (transaminaz AspAT i AlAT), dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny, przy zmniejszonych stężeniach protrombiny. Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj po 1-2 dniach od podania produktu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach.

Obserwowano rzadkie przypadki ostrego zapalenia trzustki.

Postępowanie przy przedawkowaniu

- Natychmiastowe przyjęcie do szpitala.
- Jak najszybsze pobranie próbki krwi w celu wstępnego oznaczenia stężenia paracetamolu we krwi, 4 godziny po przyjęciu paracetamolu.
- Szybkie usunięcie przyjętego leku przez płukanie żołądka.
- Standardowe leczenie przedawkowania obejmuje jak najszybsze podanie (dożylnie lub doustnie) odtrutki, N-acetylocysteiny, jeśli możliwe w ciągu pierwszych 8 godzin po przyjęciu produktu. N-acetylocysteina może zapewnić pewien stopień ochrony, nawet po 16 godzinach od podania.
- Leczenie objawowe.
- Na początku leczenia należy przeprowadzić próby wątrobowe i powtarzać je co 24 godziny. W większości przypadków poziomy transaminaz wracają do normy po upływie 1 do 2 tygodni z pełnym przywróceniem pierwotnej czynności wątroby. Jednakże w bardzo ciężkich przypadkach może być konieczny przeszczep wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.
Kod ATC: N02 BE 01

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego oddziaływania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego.

Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie hamuje agregacji płytek krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie paracetamolu podanego doodbytniczo jest wolniejsze niż podanego doustnie, jednak jest całkowite. Maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po 2-3 godzinach od podania.

Dystrybucja

Paracetamol szybko przenika do wszystkich tkanek.

Stężenia we krwi, ślinie i osoczu są porównywalne. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dwa główne szlaki metaboliczne to sprzęganie z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym. Inny szlak metaboliczny, katalizowany przez cytochrom P450 prowadzi do powstawania toksycznego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoiminy), który podczas stosowania zalecanych dawek ulega szybkiej detoksykacji poprzez zredukowany glutation i wydaleniu z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Mechanizm ten ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż zalecane, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznego metabolitu i uszkodzenia wątroby.

Eliminacja

Wydalanie odbywa się głównie z moczem. 90% przyjętej dawki ulega wydaleniu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (60 – 80%) oraz siarczanami (20 – 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydala się w niezmienionej postaci. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

Zmienność patofizjologiczna

Niewydolność nerek: w przypadku ciężkiej niewydolności nerek okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony. Dlatego też u tych pacjentów minimalny odstęp między dawkami wynosi 6 lub 8 godzin.

Niewydolność wątroby: należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie paracetamolu jest przeciwwskazane w przypadku stwierdzonej niewyrównanej czynnej choroby wątroby, a szczególnie alkoholowego zapalenia wątroby, kiedy CYP 2E1 ulega indukcji i powoduje zwiększenie powstawania hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania kliniczne zgodne z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

W badaniach prowadzonych na szczurach i myszach oceniano efekt działania paracetamolu podawanego w stężeniu 0, 600, 3000 oraz 6000 ppm przez 2 lata. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania paracetamolu na szczury, osobniki męskie, ani na myszy, osobniki męskie i żeńskie. Niejednoznaczne oznaki działania rakotwórczego zanotowano u osobników żeńskich szczurów, w oparciu o zwiększone występowanie białaczki z komórek jednojądrzastych.

Porównawcze dane literaturowe dotyczące genotoksyczności oraz działania rakotwórczego paracetamolu pokazały, że efekty genotoksyczne pojawiają się tylko w przypadku stosowania dawek powyżej zalecanych limitów i objawiają się poważnym toksycznym działaniem na wątrobę oraz szpik kostny. Poziom progowy dla działania genotoksycznego nie został osiągnięty przy stosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu. Badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego przy stosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby. Rakotwórcze działanie paracetamolu było obserwowane jedynie w starszych badaniach przy podawaniu bardzo wysokich, cytotoksycznych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tłuszcz stały z dodatkami, w tym lecytyna pochodząca z oleju sojowego.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 blistry z folii PVC/poliuretan (jako warstwa adhezyjna)/LDPE, w tekturowym pudełku, zawierające po 5 czopków.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

UPSA SAS
3 rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1421

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 lutego 1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 marca 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.07.2016/03.2019/05.2021/01.2022/