

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефералган 300 mg супозитории
Efferalgan 300 mg suppositories

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № **20020093**

Разрешение № **B6/1717/16-58322**

Одобрение № **17-03-2022**

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една супозитория от 1,3 g съдържа парацетамол (*paracetamol*) 300 mg
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Супозитория

Супозиторията е бяла, гладка, лъскава и с продълговата форма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на болки с лек до умерен интензитет и/или на фебрилни състояния.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При деца дозата се определя от теглото на детето. Приблизителната възраст в зависимост от теглото е дадена само ориентировъчно. Неволно предозиране може да доведе до сериозно увреждане на черния дроб и смърт (вж точка 4.9 Предозиране).

При деца препоръчаната доза парацетамол супозитории е около 60 mg/kg/ден и се разделя на четири приема, приблизително 15 mg/kg на всеки 6 часа.

Поради риск от локален токсичен ефект не се препоръчва прилагане на супозитории повече от четири пъти на ден, ректалното приложение трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност.

Не се препоръчва поставянето на супозитории при диария.

| Тегло (kg) | Приблизителна възраст* | Доза парацетамол (mg) | Брой супозитории в една доза | Минимален интервал между приемите (часове) | Максимална дневна доза (супозитории) |
|------------|------------------------|-----------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|
| 5 до <10 | 2 до <24 месеца | 80 mg | 1 | 6 часа | 320 mg (4 супозитории) |
| 10 до <15 | 24 месеца до <3 години | 150 mg | 1 | 6 часа | 600 mg (4 супозитории) |
| 15 до <30 | 3 до <9 години | 300 mg | 1 | 6 часа | 1200 mg (4 супозитории) |



* Приблизителната възраст според теглото е само ориентировъчна.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане минималният интервал между всяко приложение трябва да следва следната схема:

| Креатининов клирънс | Интервал на дозиране |
|-----------------------------|-----------------------------|
| $cl \geq 10 \text{ ml/min}$ | 6 часа |
| $cl < 10 \text{ ml/min}$ | 8 часа |

(вижте точка 5.2.)

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция, дозата трябва да се намали или да се удължи интервала на дозиране. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 60 mg/kg/дневно (2 g/ден) при следните състояния: възрастни пациенти с тегло под 50 kg , хронично или компенсирано активно чернодробно заболяване, особено тези с лека до умерена хепатоцелуларна недостатъчност, синдром на Gilbert (фамилна хипербилирубинемия), хроничен алкохолизъм, хронично недोхранване (ниски запаси от чернодробен глутатион) и дехидратация (вж. точка 5 Фармакологични свойства, фармакокинетични свойства, специални популации, чернодробно увреждане).

Пациенти в старческа възраст

Обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Начин на приложение

Ректално приложение

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към парацетамол, пропарацетамол хидрохлорид (предлекарство на парацетамол) или някое от помощните вещества. Това лекарство съдържа лецитин, извлечен от соево масло. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт (вж. точка 6.1).
- Тежка чернодробна недостатъчност или декомпенсирано активно чернодробно заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

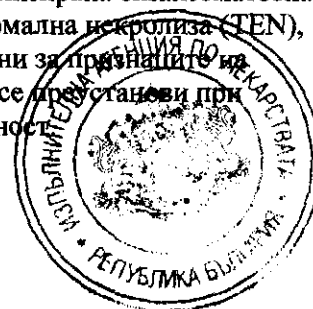
За да се избегне риска от предозиране, трябва да се проверява да не се приемат други лекарствени продукти (включително по лекарско или без лекарско предписание) съдържащи парацетамол.

Приложението на парацетамол в дози по-високи от препоръчаните води до риск от много сериозно увреждане на черният дроб. Клиничните симптоми на чернодробно увреждане обикновено се забелязват за първи път 1 до 2 дни след предозирането с парацетамол.

Симптомите на максимално чернодробно увреждане обикновено се проявяват след 3 до 4 дни. Лечението с антидот трябва да започне възможно най-скоро (вж. точка 4.9 Предозиране).

Парацетамол може да причини тежки кожни реакции като остра генерализирана екзантематозна пустилуза (AGEP), синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат фатални. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците на тежки кожни реакции и употребата на лекарствения продукт трябва да се прекъсне при първата поява на кожен обрив или други признаци на свръхчувствителност.

Парацетамол трябва да се използва внимателно в следните случаи:



- чернодробна недостатъчност, включително синдром на Gilbert (фамилна хипербилирубинемия) (вж. точка 4.2 и 5.2);
- тежка бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2);
- глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност (G6PD) (може да доведе до хемолитична анемия);
- хроничен алкохолизъм;
- хронично недोхранване (ниски запаси на чернодробен глутатион), анорексия, кахексия, булимия;
- дехидратация, хиповолемия.

Не се препоръчва консумацията на алкохол по време на лечението.

В случаи на дългосрочна употреба на аналгетици (>3 месеца) при пациенти с хронично главоболие с приложение на всеки два дни или по-често, главоболието може да се развие или влоши. Главоболие, предизвикано от прекомерна употреба на аналгетици (МОН - главоболие при прекомерна употреба на лекарства), не трябва да се лекува с увеличаване на дозата. В такива случаи употребата на аналгетици трябва да се преустанови след консултация с лекар.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, изискващи предпазни мерки при употреба

Фенитоин

Едновременното прилагане на фенитоин може да доведе до намаляване на ефективността на парацетамол и до повишен риск от хепатотоксичност. Пациентите на терапия с фенитоин трябва да избягват високи дози или продължителен прием на парацетамол. Пациентите трябва да бъдат проследявани за хепатотоксичност.

Пробенецид

Пробенецид причинява почти двойно редуциране на клирънса на парацетамол, чрез потискане на неговата конюгация с глюкуроновата киселина. Намаляването на дозата на парацетамол трябва да се вземе предвид при едновременно приложение с пробенецид.

Салициламид

Салициламид може да удължи елиминационния полуживот ($t_{1/2}$) на парацетамол.

Ензимни индуктори

Трябва да се внимава при едновременния прием на парацетамол с ензимни индуктори. Такива активни вещества включват, но не са ограничени до: барбитурати, изониазид, карбамазепин, рифампин, етанол (вж. точка 4.9 Предозиране).

Ефералган може да увеличи възможността за поява на нежелани лекарствени реакции, когато се приема едновременно с други лекарствени продукти.

Антикоагуланти

Едновременната употреба на парацетамол с кумарини, включително варфарин, може да доведе до леки вариации на INR стойностите. В този случай следва да се проведе засилено мониториране на INR стойностите по време на периода на едновременна употреба, както и за една седмица след преустановяване на лечението с парацетамол.

Флуклоксацилин:

Препоръчва се да се внимава при едновременния прием на парацетамол с флуклоксацилин поради повишен риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (HAGMA) особено при пациенти с рисков фактор за недостатъчност на глутатион като такива е тежко бъбречно увреждане, сепсис, недохранване и хроничен алкохолизъм. Препоръчва се стриктно



проследяване с цел откриване на появата на нарушения на алкално-киселинната хомеостаза, а именно HAGMA, в това число за наличие на 5-оксопролин в урината.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Клиничният опит при употребата на парацетамол по време на бременност и кърмене е ограничен.

Бременност

Значително количество данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* са неубедителни. Ако е необходимо от клинична гледна точка, парацетамол може да се прилага по време на бременност, но трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време и с възможно най-ниската честота.

Кърмене

След прием парацетамол се екскретира в малки количества в кърмата. Докладван е обрив при кърмачета. Счита се, че парацетамол е съвместим с кърменето. Въпреки това се изисква внимание когато Ефералган се приема от жени, които кърмят.

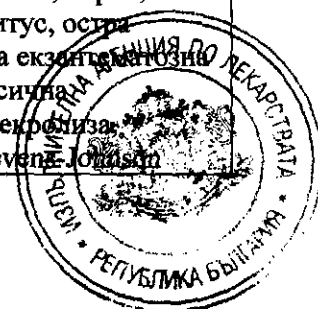
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани по време на пост-маркетингово проучване със супозитории парацетамол. Тъй като тези реакции са съобщени от неизвестна по размер популация, не е възможно да се определи надеждно честотата им. Нежеланите лекарствени реакции са представени по системо-органични класове, MedDRA терминология и честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни). Таблицата е съставена според препоръките на CIOMS работна група III и V и Указанията на Европейската комисия за Кратката характеристика на продукта.

| Системо-органични класове | Честота | Термин по MedDRA |
|--|------------|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Неизвестна | Тромбоцитопения Левкопения Неутропения |
| Стомашно-чревни нарушения | Неизвестна | Абдоминална болка, диария |
| Нарушения на имунната система | Неизвестна | Анафилактична реакция (включително хипотензия), анафилактичен шок, свръхчувствителност, ангиоедем |
| Изследвания | Неизвестна | Повишаване на чернодробните ензими |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Неизвестна | Уртикария, еритем, обрив, пурпура, пруритус, остри генерализирана екзема, токсична пустулоза, токсична епидермална некролиза, синдром на Steven-Johnson |



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна Агенция по Лекарствата

София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми:

Съществува риск от интоксикация особено при пациенти с чернодробно увреждане, в случаите на хроничен алкохолизъм, при пациенти страдащи от хронично недохранване и при пациенти приемащи ензимни индуктори. Изходът от интоксикацията може да бъде фатален, особено в тези случаи.

Симптоми, които се появяват обикновено в първите 24 часа включват гадене, повръщане, анорексия, бледост, неразположение и болки в абдоминалната област.

Свърхдоза от 7,5 g и повече парацетамол за един прием при възрастни или 140 mg/kg телесно тегло за един прием при деца, предизвиква чернодробна цитолиза, която може да индуцира пълна и необратима некроза, изразяваща се в чернодробна недостатъчност, метаболитна ацидоза, енцефалопатия, която може да доведе до състояние на кома и смърт.

Едновременно с това се наблюдава увеличение на чернодробните трансминази (AST, ALT), лактат-дехидрогеназата и билирубина, както и намаление на протромбиновото ниво, което може да се появи от 12 до 48 часа след прилагането на лекарствения продукт. Клиничните симптоми на чернодробно увреждане обикновено първоначално се забелязват след 1 до 2 дни и достигат своя максимум след 3 до 4 дни (вж. точка 4.8).

Наблюдавани са редки случаи на остър панкреатит.

Спешни мерки:

- Незабавно хоспитализиране;
- Преди започване на терапията, възможно най-скоро трябва да се вземе кръв за първоначално определяне на плазменото съдържание на парацетамол, но не по-рано от 4 часа след приемането на парацетамол;
- Бързо елиминиране на перорално приетия лекарствен продукт чрез стомашна промивка;
- Лечението при предозиране включва прилагането на антидота N-ацетилцистеин венозно или перорално, по възможност в рамките на 8 часа след приема. Антидотът N-ацетилцистеин може да осигури определена степен на защита дори и след 16 часа;
- Симптоматично лечение;
- Чернодробни тестове трябва да се проведат в началото на лечението и да се повтарят на всеки 24 часа. В повечето случаи чернодробните трансминази се връщат към нормалните си нива в рамките на 1 до 2 седмици с пълно възстановяване на функцията на черния дроб. При много тежки случаи, обаче, може да се наложи чернодробна трансплантация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: ДРУГИ АНАЛГЕТИЦИ И АНТИПИРЕТИЦИ
АТС код: N02BE01

Парацетамол е производно на парааминофенола с аналгетично, антипиретично и слабо противовъзпалително действие. За разлика от традиционните НСПВС, в терапевтични дози парацетамол не инхибира функцията на тромбоцитите.

Точният механизъм на аналгетичните и антипиретичните свойства на парацетамол все още не е установен. Механизмът на действие може да включва централно и периферно действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В сравнение с пероралния прием, абсорбцията на парацетамол ректално е по-бавна. Максималните плазмени концентрации се достигат 2 до 4 часа след приложение.

Разпределение

Парацетамол се разпределя бързо в повечето тъкани.

При възрастни, обемът на разпределение на парацетамол е приблизително 1 до 2 l/kg, а при деца е в интервала 0,7 до 1,0 l/kg.

Свързването с плазмените протеини е слабо.

Биотрансформация

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб чрез два главни метаболитни пътя: конюгиране с глюкуронова киселина и сулфатно конюгиране. Вторият метаболитен път е бързо насищаем при високи дози, но в рамките на терапевтичния диапазон. Насищане на глюкуронирането се появява само при прием на по-високи хепатотоксични дози. Малка фракция (под 4%) се метаболизира чрез цитохром P450 до реактивен междинен продукт (N-ацетил бензохинон имин), който при нормални условия на използване бързо се детоксифицира чрез редуцирания глутатион и се отделя в урината след свързване с цистеина и меркаптопуриновата киселина. При масивни интоксикации обаче, количеството на този токсичен метаболит се увеличава.

Елиминиране

Метаболитите на парацетамол се екскретират главно в урината. При възрастните пациенти приблизително 90% от приетата доза се отделя в рамките на 24 часа, основно като глюкурониди (приблизително 60%) и сулфатни конюгати (приблизително 30%). По-малко от 5% се елиминират непроменени.

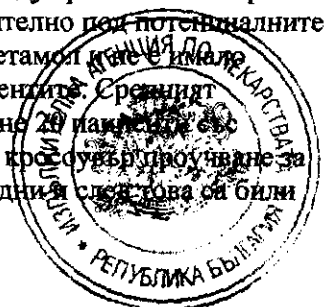
Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В случай на тежко бъбречно увреждане, елиминирането на парацетамол е леко забавено. За глюкуроновите и сулфатни конюгати степента на елиминация е по-бавна при пациенти с тежко бъбречно увреждане, отколкото при здрави индивиди. По тази причина при пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва минималният интервал между приемите да е 6 или 8 часа (вижте точка 4.2.).

Чернодробна недостатъчност

Парацетамол е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. В проучване шест пациента с хронично стабилно заболяване на черния дроб са приемали 4 g/ден парацетамол за 5 дни. Концентрацията на парацетамол в плазмата се определя на средата между третата и четвъртата доза от 1 g всеки ден, варира от 4,5 µg/ml до 26,7 µg/ml, които са значително под потенциалните токсични нива. Не се е наблюдавало значително кумулиране на парацетамол и не е имало разлики в клиничното състояние или в лабораторните тестове на пациентите. Средният полуживот на елиминиране е бил 3,4 часа. След това пилотно проучване 20 пациенти с хронично стабилно хронично чернодробно заболяване са били рандомизирани в кръстобър проучване за два периода. Те са получавали 4 g/ден парацетамол или плацебо за 13 дни след това са били



прехвърлени към заместващо лечение. Един пациент е показал повишаване на показателите на чернодробните функционални тестове (LFTs), но след отшумяването на този епизод не показва отклонения при две последователни натоварвания. Като заключение, това повишение на LFTs не е свързано с употребата на лекарствения продукт и няма противопоказания в употребата на парацетамол в терапевтични дози, при пациенти с хронично стабилно чернодробно заболяване.

Някои клинични проучвания показват умерено нарушен метаболизъм на парацетамол при пациенти с хронично чернодробно увреждане, включително алкохолна цирроза, което се проявява чрез повишени плазмени концентрации на парацетамол и по-дълъг полуживот на елиминиране. В тези доклади повишеният полуживот на плазмените концентрации на парацетамол се свързват с потиснат капацитет на черния дроб. Следователно, парацетамол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане и е противопоказан при декомпенсирано активно заболяване, особено алкохолен хепатит, поради CYP 2E1 индукция, което води до повишено образуване на хепатотоксичен метаболит на парацетамол.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката и метаболизма на парацетамол (ако се променят) са слабо променени. Обикновено не се изисква коригиране на дозата при тази популация (вж. точка 4.2).

Новородени, кърмачета и деца

Фармакокинетичните параметри на парацетамол, наблюдавани при кърмачета и деца, са сходни с тези наблюдавани при възрастни, с изключение на плазмения полуживот, който е малко по-къс (около 2 часа) отколкото при възрастни. При новородени плазменият полуживот е по-дълъг отколкото при кърмачета (около 3,5 часа).

Новородени, кърмачета и деца до 10 годишна възраст отделят значително по-малко глюкуронидни и повече сулфатни конюгати от възрастни. Общата екскреция на парацетамол и неговите метаболити е една и съща при всички възрасти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета

Ефектите на парацетамол в диетата на мишки и плъхове е оценена на 0, 600, 3000, и 6000 PPM в продължение на две години. Няма данни за канцерогенно действие на парацетамол при мъжки плъхове, нито при мъжки и женски мишки. Двусмислени са данните за карциногенна активност при женски плъхове на базата на повишена честота на моноклеарна левкемия.

Сравнителният преглед на литературата за генотоксичност и карциногенност на парацетамол показва, че генотоксични ефекти на парацетамол се появяват само при дози над препоръчаните, в резултат на тежки токсични ефекти, включително изразена токсичност на черния дроб и костния мозък. Прагът за генотоксичност не се достига при терапевтични дози парацетамол. Проучванията при животни не показват карциногенен потенциал при нехепатотоксични дози. Туморогенни ефекти са наблюдавани в по-стари проучвания, само при прилагане на много високи цитотоксични дози.

Липсват конвенционални проучвания, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Твърди мазнини (съдържащи лецитин, извлечен от соево масло)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кутия с 10 супозитории (300 mg) в блистер (PVC/PE)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UPSA SAS
3, rue Joseph Monier,
92500 Rueil-Malmaison,
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020093

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: февруари 1993
Дата на последно подновяване: 01 ноември 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2021

