

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Effergal 80 mg čepići
Effergal 150 mg čepići

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan Effergal 80 mg čepić sadrži 80 mg paracetamola.
Jedan Effergal 150 mg čepić 1 čepić sadrži 150 mg paracetamola.

Pomoćne tvari navedene su u dijelu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Čepić.
Bijeli, glatki, sjajni čepići.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za simptomatsko liječenje blage do umjerene boli i snižavanje povišene tjelesne temperature.

Effergal 80 mg čepići namijenjeni su za kratkotrajnu primjenu u djece tjelesne težine od 5 kg do 8 kg (približne dobi od 2 do 7 mjeseci).

Effergal 150 mg čepići namijenjeni su za kratkotrajnu primjenu u djece tjelesne težine od 10 kg do 15 kg (približne dobi od 12 mjeseci do 3 godine).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U djece, doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj težini djeteta, te ovisno o tome treba izabrati prikladnu jačinu čepića. Približna dob u odnosu na tjelesnu težinu navedena je samo kao smjernica.

Preporučena dnevna doza paracetamola iznosi oko 60 mg/kg tjelesne težine/dan, a primjenjuje se podijeljena u 4 doze, tj. 15 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati.

Zbog rizika lokalne toksičnosti, primjena čepića više od 4 puta na dan se ne preporuča, a trajanje liječenja rektalnim putem treba biti što je moguće kraće. U slučaju proljeva primjena čepića se ne preporuča.

Preporučeno doziranje

Djeca u dobi od 2 – 7 mjeseci (tjelesna težina od 5 do 8 kg):

Može se dati pojedinačna doza od 10-15 mg/kg (1 čepić od 80 mg) za simptomatsko olakšanje blage do umjerene boli i snižavanje povišene tjelesne temperature kod reakcija na cijepljenje.

Ako je potrebno nakon 6 sati može se dati druga doza. Ako postoji povišena tjelesna temperatura nakon druge doze, potrebno je potražiti savjet liječnika.

Općenito za djecu ispod 3 mjeseca, prije primjene paracetamola potreban je savjet liječnika.

Tablica 1. Doziranje prema tjelesnoj težini/ dobi:

Tjelesna težina (kg)	Približna dob	Doza paracetamola (mg)	Broj čepića po dozi	Najmanji vremenski razmak između doza (sati)	Maksimalna dnevna doza (mg/čepići)
5 do 8	2 do 7 mjeseci	80	1	6	320/4
10 do 15	12 mjeseci do <3 godine	150	1	6	600/4

Učestalost primjene:

- Primjenom u pravilnim vremenskim razmacima izbjegavaju se fluktuacije razina boli ili vrućice.
- Kod djece vremenski razmaci između pojedinih primjena trebaju biti podjednaki **tijekom dana i noći**, po mogućnosti 6 sati.

Oštećenje funkcije bubrega:

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $cl < 10 \text{ mL/min}$) najmanji vremenski razmak između pojedinačnih primjena treba biti najmanje 8 sati.

Trajanje liječenja

Dozvoljeno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom je 3 dana.

Način primjene

Za rektalnu primjenu. Primjenjivati se smiju isključivo cijeli čepići. Čepići se ne smiju lomiti.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na paracetamol ili propacetamol klorid (prolijek paracetamola), soju, kikiriki ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. (vidjeti dio 4.4.).
- Teška hepatocelularna insuficijencija ili dekompenzirana aktivna bolest jetre.
- Proktitis ili rektoragija u zadnje vrijeme.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Efferalgan čepići se ne smiju primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol (uključujući one koji se izdaju na recept i bezreceptne lijekove) koji sadrže paracetamol, kako bi se izbjegao rizik predoziranja. Nenamjerno predoziranje može dovesti do ozbiljnih oštećenja jetre i smrti (vidjeti dio 4.9.).

Primjena paracetamola u dozama većim od preporučenih podrazumijeva rizik vrlo ozbiljnih oštećenja jetre. Klinički simptomi oštećenja jetre se obično prvo uočavaju nakon 1 do 2 dana od predoziranja paracetamolom. Maksimalna oštećenja jetre se obično uoče nakon 3 do 4 dana. Tretman antidotima bi se trebao dati što je prije moguće (vidjeti dio 4.9.).

Paracetamol može uzrokovati ozbiljne kožne reakcije kao što su akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnson sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), i one mogu biti s fatalnim ishodom.

Bolesnici moraju biti informirani o znakovima ozbiljnih kožnih reakcija te upotreba lijeka treba biti prekinuta pri prvoj pojavi osipa ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzorcima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u

terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Paracetamol se treba koristiti s oprezom u slučaju:

- oštećenja funkcije jetre
- Gilbertova sindroma (obiteljska hiperbilirubinemija)
- teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min)
- nedostatka glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6FD)
- hemolitičke anemije
- dehidracije, hipovolemije.

Tijekom liječenja paracetamolom, ne preporučuje se konzumacija alkohola.

Kod dugotrajne primjene analgetika u bolesnika s kroničnom glavoboljom može se razviti ili pogoršati glavobolja. Glavobolju izazvanu prekomjernom primjenom analgetika (MOH - engl. *Medication-Overuse Headache*) ne treba liječiti povećanjem doze. U takvim slučajevima uporabu analgetika treba prekinuti u dogovoru s liječnikom.

Kod čepića prisutan je rizik lokalne toksičnosti, čiji se učestalost i intenzitet povećavaju ovisno o trajanju uporabe, učestalosti primjene i razini doze. Lijek u obliku čepića nije prikladan u slučaju proljeva.

Ovaj lijek sadrži lecitin iz soje. U slučaju preosjetljivosti na soju ili kikiriki ne smije se primjenjivati ovaj lijek (vidjeti dio 4.3.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na Efferalgan čepiće:

Fenitoin: Istodobna primjena s fenitoinom može rezultirati smanjenjem djelotvornosti paracetamola i povećanim rizikom od hepatotoksičnosti. Bolesnici koji primaju terapiju fenitoina izbjegavati velike i/ili kronične doze paracetamola. Bolesnike treba nadgledati zbog moguće hepatotoksičnosti.

Probenecid izaziva skoro dvostruko smanjenje klirensa paracetamola inhibicijom njegove konjugacije s glukuronskom kiselinom. Potrebno je razmotriti smanjenje doze paracetamola pri istodobnoj primjeni s probenecidom.

Salicilamid može produžiti poluvrijeme eliminacije paracetamola.

Induktori enzima: Potreban je povećan oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s lijekovima koji induciraju jetrene enzime, kao što su barbiturati, karbamazepin, izoniazid, rifampicin, etanol, gospina trava i dr. zbog povećane hepatotoksičnosti paracetamola.

Utjecaj Efferalgan čepića na druge lijekove:

Antikoagulansi: Konkomitantna primjena paracetamola sa kumarinima, uključujući varfarin, može dovesti do manjih varijacija u INR vrijednostima. U tom slučaju, tijekom njihove istovremene primjene potrebno je provoditi povećano praćenje INR vrijednosti, kao i za jedan tjedan nakon prekida primjene paracetamola.

Interakcije sa laboratorijskim testovima:

Primjena paracetamola u visokim dozama može utjecati na određivanje glukoze u krvi metodom oksidaza-peroksidaze.

Primjena paracetamola može utjecati na testove za određivanje mokraćne kiseline u krvi metodom fosforvolframove kiseline.

Ostale interakcije

Flukloksacilin: Potreban je oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom jer je istodobni unos povezan s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Trudnoća i dojenje

Lijek je namijenjen za upotrebu kod djece.

Trudnoća

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni feto/neonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

Dojenje

Nakon primjene, paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Zabilježeni su slučajevi osipa u dojenčadi. Međutim, smatra se da se paracetamol može koristiti tijekom perioda dojenja. Ipak, potreban je oprez pri primjeni paracetamola kod žena koje doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije značajno.

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja na tržište paracetamol čepića. Budući da su nuspojave zabilježene temeljem prijavljivanja na dobrovoljnoj bazi i populaciji nepoznate veličine, nije uvijek moguće odrediti frekvenciju njihovog pojavljivanja.

Procjena pojavljivanja nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)
- Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	trombocitopenija, neutropenija i leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	anafilaktička reakcija (uključujući hipotenziju), anafilaktički šok, reakcije preosjetljivosti i angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	metabolička acidoza s povećanim anionskim

		procjepom*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Nepoznato</i>	bronhospazam**
Poremećaji probavnog sustava	<i>Nepoznato</i>	proljevo, bol u abdomenu, iritacija rektuma i anusa (vezano za farmaceutski oblik lijeka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Nepoznato</i>	urtikarija, purpura, eritem, svrbež, osip, fiksna erupcija izazvana lijekom,
	<i>Vrlo rijetko</i>	ozbiljne kožne reakcije (akutna generalizirana egzantematозна pustuloza, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson sindrom).
Pretrage	<i>Nepoznato</i>	povećanje vrijednosti enzima jetre

* Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutaciona u tih bolesnika.

** Pri primjeni paracetamola zabilježeni su slučajevi bronhospazma. Bronhospazam je vjerojatniji u bolesnika s astmom koji su osjetljivi na acetilsalicilatnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (astma prouzročena analgeticima).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Postoji rizik od predoziranja, posebno u bolesnika sa oboljenjem jetre, u slučaju kroničnog alkoholizma, u bolesnika s kroničnom pothranjenošću, u bolesnika na terapiji induktorima enzima, i u male djece. Predoziranje može biti sa smrtnim ishodom, posebno u ovim slučajevima.

Simptomi koji se općenito javljaju unutar prva 24 sata su mučnina, povraćanje, anoreksija, bljedilo, malaksalost i dijaforeza.

Predoziranje s više od 7,5 g paracetamola u obliku pojedinačne doze u odraslih ili 140 mg/kg tjelesne težine u obliku pojedinačne doze u djece, uzrokuje citolitički hepatitis sklon izazivanju potpune i ireverzibilne nekroze, koja ima za posljedicu hepatocelularnu insuficijenciju, metaboličku acidozu (koja u određenim slučajevima može biti podrijetlom iz mliječne ili piroglutaminske kiseline) i encefalopatiju, što može dovesti do kome i smrti.

Istovremeno, povišene razine jetrenih transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina opažaju se zajedno sa sniženom razinom protrombina, koja se može javiti 12 do 48 sati nakon primjene lijeka. Klinički simptomi oštećenja jetre obično se javljaju nakon 1 do 2 dana i dostižu maksimum nakon 3 do 4 dana.

U slučaju predoziranja paracetamolom mogu se pojaviti sljedeći simptomi:

- akutno zatajenje bubrega,
- diseminirana intravaskularna koagulacija,
- rijetki slučajevi akutnog pankreatitisa.

Mjere zbrinjavanja

- Hitan prijem u bolnicu.
- Prije početka liječenja potrebno je uzeti uzorak krvi u epruvetu kako bi se odredile početne razine paracetamola u plazmi što je prije moguće, ali ne prije 4 sata nakon uzimanja paracetamola.
- Brzo odstranjenje progutanog sadržaja ispiranjem želuca.
- Uobičajeno liječenje predoziranja uključuje što raniju primjenu antidota N-acetilcisteina (NAC), intravenskim ili oralnim putem, ukoliko je moguće unutar 8 sati od uzimanja paracetamola. Antidot postiže zaštitno djelovanje čak i nakon 16 sati.
- Simptomatsko liječenje.
- Na početku terapije treba napraviti testove funkcije jetre i ponavljati ih svaka 24 sata. U većini slučajeva jetrene transaminaze se vraćaju na normalne vrijednosti unutar 1 do 2 tjedna s potpunim oporavkom funkcije jetre. U vrlo teškim slučajevima može biti neophodna transplantacija jetre.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, Ostali analgetici i antipiretici

ATK oznaka: N02BE01

Paracetamol je acetamid koji pripada skupini anilida te ima antipiretska i analgetska svojstva te slaba protuupalna svojstva. Precizni mehanizam analgetskog i antipiretičkog djelovanja još u potpunosti nije utvrđen i pretpostavlja se da uključuje učinke u centralnom i perifernom živčanom sustavu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kod rektalnog puta primjene apsorpcija je sporija nego kod oralnog puta primjene.

Ipak ona je potpuna. Maksimalne koncentracije lijeka u plazmi postižu se 2 do 4 sata nakon primjene.

Distribucija

Paracetamol se brzo razdjeljuje u sva tkiva. U odraslih, volumen distribucije paracetamola je približno od 1 do 2 L/kg a u djece u rasponu od 0,7 do 1,0 L/kg. Koncentracije u krvi, slini i plazmi su usporedive. Paracetamol se slabo veže na proteine plazme.

Metabolizam

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri. Dva glavna metabolička puta su konjugacija kojom nastaju glukuronidi i konjugacija kojom nastaju sulfati. Kada se primjenjuju doze iznad terapijskog raspona, kod drugog od ovih puteva brzo dolazi do zasićenja. Metabolički put manjeg opsega, kataliziran pomoću citokroma P450, dovodi do stvaranja intermedijarnog reagensa, (N-acetil benzokinon imina) koji se pod normalnim uvjetima uporabe brzo detoksicira pomoću reduciranog glutaciona i eliminira mokraćom nakon konjugacije u cistein i markaptopuričnu kiselinu. Ipak, kod masivnog predoziranja, količina ovog toksičnog metabolita je povećana.

Eliminacija

Eliminacija se uglavnom odvija putem mokraće. 90% primijenjene doze eliminira se putem bubrega unutar 24 sata, uglavnom u obliku konjugata glukuronida (približno 60%) i konjugata sulfata (približno 30%). Manje od 5% izlučuje se u nepromijenjenom obliku.

Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 4 do 5 sati.

Oštećenje funkcije bubrega:

U slučaju teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina ispod 10 ml/min), eliminacija paracetamola i njegovih metabolita je odgođena. Najmanji razmak između pojedinačnih doza u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $cl < 10 \text{ mL/min}$) treba biti 8 sati (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre:

Određena klinička ispitivanja su ukazala na umjereni poremećaj metabolizma paracetamola u bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije jetre, uključujući alkoholnu cirozu, što se odražava povećanim koncentracijama paracetamola u plazmi i produženim poluvremenom eliminacije. U ovim slučajevima, povećano poluvrijeme eliminacije je bilo u vezi sa smanjenim sintetskim kapacitetom jetre. Stoga, paracetamol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Primjena paracetamola je kontraindicirana kod dekompenzirane aktivne bolesti, posebno hepatitisa uzrokovanog alkoholom, zbog indukcije CYP2E1, što dovodi do povećanog stvaranja hepatotoksičnog metabolita paracetamola.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri paracetamola opaženi u dojenčadi i djece su slični onima u odraslih, osim što je poluvrijeme eliminacije neznatno kraće nego u odraslih (približno 2 sata). U novorođenčadi, poluvrijeme eliminacije je duže nego u dojenčadi (približno 3,5 sati).

U novorođenčadi, dojenčadi i djece dobi do 10 godina izlučuje se značajno manje glukuronida i više konjugata sulfata nego u odraslih. Ukupno izlučivanje paracetamola i njegovih metabolita je isto u svim uzrastima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci paracetamola u prehrani štakora i miševa procjenjivani su na 0, 600, 3000, i 6000 ppm tijekom 2 godine. Nije bilo dokaza o kancerogenom djelovanju paracetamola u štakora niti u mužjaka i ženski miševa. Dvosmisleni dokaz kancerogenog djelovanja uočen je u ženki štakora na temelju povećane incidencije leukemije mononuklearnih stanica.

Usporedni pregled podataka iz literature o genotoksičnosti i karcinogenosti paracetamola pokazao je da se genotoksični učinci paracetamola javljaju pri dozama većim od preporučenih što dovodi do teških toksičnih učinaka, uključujući izraženu toksičnost na jetru i koštano srž. Granične razine genotoksičnosti ne dostižu se pri terapijskim dozama paracetamola. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na kancerogeni potencijal pri dozama koje nisu hepatotoksične. Tumorigeni učinci paracetamola uočeni su u starijim ispitivanjima i samo pri primjeni vrlo visokih citotoksičnih doza. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

tvrda mast s aditivom (lecitin iz soje)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, na suhom mjestu.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (2x5) čepića, u stripu (PVC/PE), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UPSA SAS
3 rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Effergal 80 mg čepići: HR-H-284715730
Effergal 150 mg čepići: HR-H-999378506

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. listopada 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. svibnja 2025.