# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕФЕРАЛГАН ЗА ДЕЦА 30 mg/ml перорален разтвор

EFFERALGAN PEDIATRIC 30 mg/ml oral solution

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Парацетамол (*Paracetamol)* 3 g

за 100 ml перорален разтвор

Помощни вещества с известно действие: захароза (0,67 g захароза в доза за 4 kg от мерителната лъжичка) и пропиленгликол (Е1520) *(146* mg пропиленгликол на 100 ml перорален разтвор, еквивалентно на 3,9 mg/kg на ден).

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

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

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Перорално приложение.

Разтворът може да се приема чист или разреден в малко количество течност (например вода, мляко, плодов сок).

Дозировка

Тази лекарствена форма е предвидена за деца с тегло от 4 до 32 kg (или на възраст от около 1 месец до 12 години).

При децата е задължително **да се спазва дозировката, определена в зависимост от теглото на детето** и следователно да се избере подходящата лекарствена форма. Приблизителната възраст е дадена само ориентировъчно в зависимост от теглото на детето. За да се избегне риска от предозиране, трябва да се проверява за отсъствие на парацетамол в състава на другите приемани лекарства (включително по лекарско предписание и такива без рецепта) (вж. точка 4.4).

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 75 mg/kg. Минималният интервал между всеки прием е 4 часа.

Ефералган трябва да се прилага в дози от 10 до 15 mg/kg на всеки 4 до 6 часа, до максимална дневна доза 75 mg/kg/ден.

Мерителната лъжичка е градуирана в килограми с означение на съответното тегло 4-8-12-16 kg. Останалите означения отговарят на междинното тегло - 6-10-14 kg. Деленията са на всеки килограм. Мерителната лъжичка се напълва в зависимост от теглото на детето, като нивото на течността се изравнява с градуировката. Приблизителните възрастови интервали съотнесени към теглото са дадени само ориентировъчно.

**Внимание:** Да се използва само приложената мерителна лъжичка, тъй като тя е специално предназначена за употребата на този лекарствен продукт. Не трябва да бъде използвано друго изделие за дозиране.

- от 4 до 16 kg: използвайте мерителната лъжичка до градуировката, отговаряща на теглото на детето или до онази градуировка, която е най-близо до него.

Например: от 4 kg до 5 kg мерителната лъжичка се напълва до градуировката 4 kg. При необходимост приемът се повтаря след 6 часа.

- от 16 до 32 kg: мерителна лъжичка се напълва първоначално, след това същата се допълва за втори път до получаване на теглото на детето.

Например: от 18 до 19 kg напълнете мерителна лъжичка до деление 10 kg, след това повторно я напълнете до деление 8 kg. При необходимост приемът се повтаря след 6 часа.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 g. Минималният интервал между всеки прием е 4 часа.

*Честота на приема*

Редовният прием позволява да бъдат избегнати колебанията в болката и фебрилитета:

* при детето приемът трябва да бъде равномерно разпределен във времето, **включително през нощта,** за предпочитане на интервали от 6 часа.

*Бъбречно увреждане*

При пациенти с тежко бъбречно увреждане, минималният интервал между всеки прием трябва да се промени според следната схема:

**Креатининов клирънс Интервал между приемите**

cl ≥50 ml/min 4 часа

cl 10-50 ml/min 6 часа

cl <10 ml/min 8 часа

*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 недохранване (ниски запаси от чернодробен глутатион) и дехидратация (вж. точка 5).

*Пациенти в старческа възраст*

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

## 4.3. Противопоказания

Ефералган е противопоказан в следните случаи:

* свръхчувствителност към парацетамол, пропацетамол хидрохлорид (предлекарство на парацетамол) или към някое от помощните вещества, изброени в 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 за отсъствие на парацетамол в състава на другите приемани лекарства (включително по лекарско предписание и такива без рецепта).

Приложението на парацетамол в дози по-високи от препоръчваните води до риск от много сериозно увреждане на черния 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).

Парацетамол може да причини сериозни кожни реакции като остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат фатални. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците на сериозни кожни реакции и употребата на лекарствения продукт да бъде преустановена при първа 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 недохранване (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.

Максимални препоръчителни дози:

* Деца с тегло под 37 kg - общата доза парацетамол не трябва да превишава 75 mg/kg/ден (виж точка 4.9);
* Деца с тегло от 38 kg до 50 kg - общата доза парацетамол не трябва да превишава 3 g/ден (виж точка 4.9);
* Възрастни и деца с тегло над 50 kg - общата доза парацетамол не трябва да надвишава 4 g на ден (виж точка 4.9).

*Предпазни мерки при употреба*

Това лекарство съдържа 0,67 g захароза в доза за 4 kg от мерителната лъжичка. Това трябва да се има в предвид при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозогалактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа 146 mg пропиленгликол (Е1520) във всеки 100 ml перорален разтвор, които са еквивалентни на 3,9 mg/kg на ден. Едновременното приложение с който и да е субстрат на алкохолдехидрогеназата, като етанол, може да причини сериозни нежелани реакции при новородени.

## 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 големи дози парацетамол и/или продължителен прием. Пациентите трябва да бъдат проследявани за хепатотоксичност.

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

*Салициламид:* салициламид може да удължи елиминационния полуживот (t1/2) на парацетамол.

*Ензимни индуктори:* трябва да се внимава при едновременния прием на парацетамол с ензимни индуктори. Такива субстанции включват, но не са ограничени до: барбитурати, изониазид, карбамазепин, рифампин и етанол (вж. точка 4.9).

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 засилен контрол 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 с 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

Лекарствената форма е предназначена за деца.

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 перорален прием, парацетамол се екскретира в малки количества в кърмата. Докладван е обрив при кърмачета. Въпреки това се счита, че парацетамол може да се приема по време на кърмене. Изисква се 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, с неизвестна честота:

|  |  |
| --- | --- |
| **Системо-органна класификация** | **Нежелани реакции** |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Тромбоцитопения, неутропения, левкопения |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария, абдоминална болка |
| Хепатобилиарни нарушения | Повишаване на чернодробните ензими |
| Нарушения на имунната система | Анафилактична реакция (включително хипотензия), анафилактичен шок, свръхчувствителност, ангиоедем |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Уртикария, еритема, обрив, пурпура, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-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 ул.,Дамян Груев“ 8, София 1303, тел.:+359-28903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Признаци и 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 диафореза.

Свръхдоза 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 са наблюдавани увеличени нива на чернодробните трансаминази (AST, ALT), лактат- дехидрогеназата и билирубина заедно с намаление на протромбиновото ниво, което може да се появи от 12 до 48 часа след приемането 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 превеждане на болния в болнично заведение;
* Преди започване на терапията, възможно най-скоро трябва да се вземе епруветка кръв за първоначално определяне на плазменото съдържание на парацетамол, но не по-рано от 4 часа след приемането на парацетамол.
* Незабавна стомашна промивка с цел евакуация на погълнатото лекарство;
* Обичайното лечение при предозиране включва прилагането на антидота N-ацетилцистеин венозно или перорално по възможност в рамките на 8 часа от приемането. Антидотът N- ацетилцистеин може да осигури някаква 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 трансаминази се връщат към нормалните си нива в рамките на 1 до 2 седмици с пълно възстановяване на функцията на черния дроб. При много тежки случай обаче може да се наложи 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 потиска функцията натромбоцитите.

Механизъм на действие

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

Абсорбцията на парацетамол при перорално приложение е бърза и пълна. Максималните плазмени концентрации се достигат от 10 до 60 минути след приема.

Разпределение

Парацетамол се разпределя бързо в повечето тъкани.

Обемът на разпределение на парацетамол при възрастни е приблизително 1 до 2 l/kg, а при деца в рамките на 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: свързване с глюкуронова киселина и свързване със сярна киселина. Вторият метаболитен път е бързо насищаем при високи дози, но в рамките на терапевтичния диапазон. Сатурацията на глюкуронирането се появява само при прием на по-високи, хепатотиксични дози. Малка фракция (под 4 *%) се* метаболизира чрез цитохром Р450, до реактивен междинен продукт (N-ацетилбензохинонимин), 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.

Плазменият полуживот е около 2 часа.

Специални популации

*Бъбречно увреждане*

В случаи 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. Когато се дава парацетамол при тези пациенти минималният интервал между всеки прием трябва да е 6 или 8 часа (вж. точка 4.2).

*Чернодробно увреждане*

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 между третия и четвъртия прием на доза от 1 g. Концентрацията на парацетамол варира от 4,5 μg/ml до 26,7 μg/ml, което е доста под потенциалните токсични нива. Не се наблюдава значително кумулиране на парацетамол и няма разлики в клиничното състояние или в лабораторните тестове на пациентите. Средната стойност на полуживота на елиминиране е 3,4 часа. След това пилотно проучване 20 пациенти със стабилно хронично чернодробно заболяване са рандомизирани в кросоувър проучване за два периода. Те са получавали или 4 g/ден парацетамол или плацебо за 13 дни и след това са прехвърлени към алтернативното рамо. 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 цироза, 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 свързва 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 2Е1 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 еднаква 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 карциногенно 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 мононуклеарна левкемия.

Сравнителният преглед на литературата за генотоксичност и карциногенност на парацетамол показва, че генотоксични ефекти на парацетамол се появяват само при дози над препоръчваните, в резултат на тежки токсични ефекти включително изразена токсичност на черния дроб и костния мозък. Прагът за генотоксичност не се постига при терапевтични дози парацетамол. Проучванията при животни не показват карциногенен потенциал на нехепатотоксични дозови нива. Туморогенни ефекти са наблюдавани при 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.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UPSA SAS

3, rue Joseph Monier,

92500 Rueil-Malmaison,

Франция

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20020044

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

Дата на първо разрешаване: 02.05.1997 г.

Дата на последно подновяване: 01.11.2007 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2021 г.