

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efferalgan 500 mg comprimate efervescente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat efervescent conține paracetamol 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol 300 mg și sodiu 412,4 mg pe comprimat efervescent

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat efervescent

Comprimate efervescente, rotunde, plate, de culoare albă, cu o linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Efferalgan 500 mg comprimate efervescente este indicat în:

- tratamentul simptomatic al durerilor de intensitate ușoară până la moderată, cu diferite localizări: cefalee, algii dentare, artralгии, mialгии, dismenoree;
- tratamentul simptomatic al febrei la adulți și copii.

Acest medicament este indicat adulților și copiilor cu greutatea corporală peste 14 kg (cu vârsta mai mare de 4 ani).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Dozele se stabilesc în funcție de greutatea corporală. Intervalele de vârstă aproximative, în raport cu greutatea, sunt prezentate numai în scop orientativ. Pentru a evita riscul supradozării, aveți grijă ca niciun alt medicament administrat concomitent (incluzând medicamentele care se eliberează cu sau fără prescripție medicală) să nu conțină paracetamol (vezi pct. 4.4).

A nu se mesteca sau înghiți comprimatele.

Doze

Doza recomandată de Efferalgan 500 mg este de 10 mg până la 15 mg/kg corp/doza la fiecare 4 până la 6 ore, până la doza totală maximă zilnică de 60 mg/kg corp/zi. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 4 g.

Adulți și adolescenți cu greutate corporală peste 50 kg (cu vârsta mai mare de 12 ani): doza este de 500 mg până la 1000 mg la fiecare 4-6 ore până la o doză maximă de 4 g pe zi.

*Copii și adolescenți*

La copii, trebuie respectate dozele stabilite în raport cu greutatea copilului și, în consecință, trebuie selectată o formă de prezentare adecvată. Aproximarea dozelor după vârstă și în relație cu greutatea are doar un caracter orientativ.

Copii cu greutate corporală între 14 și 20 kg (cu vârsta între 4 și 7 ani): doza este de ½ comprimat efervescent o dată; dacă este necesar, doza se repetă după un interval de 6 ore, fără a se depăși 4 jumătăți de comprimat efervescent pe zi.

Copii cu greutate corporală între 20 și 27 kg (cu vârsta între 7 și 10 ani): doza este de ½ comprimat efervescent o dată; dacă este necesar, doza se repetă după un interval de 4 ore, fără a se depăși 6 jumătăți de comprimat efervescent pe zi.

Copii și adolescenți cu greutate corporală între 27 și 40 kg (cu vârsta între 10 și 11 ani): doza este de 1 comprimat efervescent o dată; dacă este necesar, doza se repetă după un interval de 6 ore, fără a se depăși 4 comprimate efervescente pe zi.

Adolescenți cu greutate corporală între 40 și 50 kg (cu vârsta între 11 și 12 ani): doza este de 1 comprimat efervescent o dată; dacă este necesar, doza se repetă după un interval de 4 ore, fără a se depăși 6 comprimate efervescente pe zi.

#### Doze maxime recomandate

Adulți și adolescenți cu greutate corporală peste 50 kg (cu vârsta mai mare de 12 ani), doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 4 g (8 comprimate efervescente). Intervalul minim dintre administrări este de 4 ore.

Copii cu greutate corporală sub 37 kg: doza totală de paracetamol nu trebuie să depășească 60 mg/kg pe zi.

Copii cu greutatea cuprinsă între 38 kg și 50 kg: doza totală de paracetamol nu trebuie să depășească 3 g pe zi.

#### Modul și frecvența administrării

Administrare orală.

Comprimatul efervescent se dizolvă complet într-un pahar cu apă.

Administrarea regulată evită fluctuațiile intensității durerii sau febrei.

La copii, trebuie să existe un interval regulat între administrări, atât ziua cât și noaptea, preferabil de 6 ore și nu mai puțin de 4 ore.

Este necesară reevaluarea tratamentului dacă:

- durerea tratată, îndeosebi cea articulară, persistă mai mult de 5 zile;
- febra persistă mai mult de 3 zile și simptomatologia se agravează;
- faringita severă persistă mai mult de 2 zile și este însoțită sau urmată de febră, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, greață sau vărsături.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală

La pacienții cu afectare renală severă intervalul minim între administrări trebuie modificat conform tabelului:

<b>Clearance-ul creatininei</b>	<b>Interval între doze</b>
cl $\geq$ 50 ml/min	4 ore

cl 10-50 ml/min	6 ore
cl <10 ml/min	8 ore

---

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, doza trebuie redusă sau intervalul dintre administrări prelungit. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 60 mg / kg / zi (fără a depăși 2 g / zi), în următoarele situații:

- adulți cu greutatea sub 50 kg,
- afectare hepatică cronică sau activă compensată, în special la acei pacienți cu insuficiență hepatocelulară ușoară până la moderată,
- sindromul Gilbert (hiperbilirubinemie familială)
- alcoolism cronic,
- malnutriție cronică (rezerve scăzute de glutatation hepatic)
- deshidratare..

### Vârșnici

În mod obișnuit nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la paracetamol sau clorhidrat de propacetamol (precursor al paracetamolului) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Intoleranță la fructoză

Insuficiență hepatocelulară severă sau boală hepatică activă decompensată.

Copii cu greutate corporală sub 14 kg sau cu vârsta sub 4 ani.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru a evita riscul de supradozaj, se va verifica prezența paracetamolului în componența altor medicamente administrate concomitent.

Este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice în cazul tratamentului de lungă durată și cu doze mari la pacienții cu leziuni hepatice preexistente.

Administrarea de paracetamol în doze mai mari decât cele recomandate atrage de la sine riscul de afectare hepatică foarte severă. Simptomele clinice ale afectării hepatice sunt de obicei vizibile după primele 1-2 zile de supradozarea a paracetamolului. Simptome foarte grave ale afectării hepatice sunt observate de obicei după 3-4 zile. Tratamentul cu antidot trebuie administrat cât mai curând posibil (vezi pct. 4.9).

Paracetamolul trebuie folosit cu precauție în caz de :

- insuficiență hepatocelulară incluzând sindromul Gilbert (hiperbilirubinemie familială)
- insuficiență renală severă,
- deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD) poate duce la anemie hemolitică
- alcoolism cronic, consum excesiv de alcool (3 sau mai multe băuturi alcoolice zilnic)
- anorexie, bulimie sau cașexie; malnutriție cronică (rezerve hepatice scăzute de glutatation)
- deshidratare, hipovolemie

În studiile la animale, dozele mari de paracetamol au dus la atrofie testiculară și inhibarea spermatogenezei. Prin urmare, trebuie analizată oportunitatea tratamentului cu Efferalgan 500 mg la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

### *Copii*

Trebuie utilizate formele farmaceutice și dozele recomandate fiecărei categorii de vârstă.

Acest medicament conține aproximativ 17,9 mmol sau mEq (sau 412,4 mg) sodiu pe comprimat efervescent. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Acest medicament conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Paracetamolul poate provoca reacții cutanate grave, cum ar fi pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP), sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (TEN), care pot fi fatale. Pacienții trebuie informați despre semnele reacțiilor cutanate grave iar utilizarea medicamentului trebuie întreruptă la prima apariție de erupție cutanată sau orice alt semn de hipersensibilitate.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se va asocia cu alte medicamente care conțin paracetamol.

##### Efectul altor medicamente asupra Efferalgan 500 mg comprimate efervescente.

În cazul utilizării concomitente cu medicamente care induc enzimele hepatice, de exemplu anumite hipnotice și medicamente antiepileptice (printre altele glutetimidă, fenobarbital, izoniazidă, fenitoină, carbamazepină) și cu rifampicină, doze de paracetamol care altfel sunt sigure, pot determina tulburări hepatice. Același lucru este valabil și pentru abuzul de alcool etilic.

Administrarea concomitentă a fenitoinii poate determina o reducere a eficacității paracetamolului și o creștere a riscului de hepatotoxicitate. Pacienții cărora li se administrează fenitoină trebuie să evite utilizarea unor doze mari și/sau cronice de paracetamol. Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta apariția hepatotoxicității.

În cazul utilizării concomitente de medicamente care conduc la încetinirea evacuării gastrice, de exemplu propantelină, absorbția poate fi încetinită și debutul efectului paracetamolului poate fi întârziat.

Colestiramina reduce absorbția paracetamolului, dacă se administrează în prima oră de la ingestia de paracetamol.

Absorbția paracetamolului este accelerată de metoclopramidă și domperidonă.

Administrarea concomitentă pe termen lung de paracetamol și AINS (în principal acid acetilsalicilic) în doze mari crește riscul de nefropatie analgezică și de alte reacții adverse renale. Asocierea paracetamol-salicilați trebuie administrată pe termen scurt, deoarece salicilamida poate prelungi timpul de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) al paracetamolului; diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și mărește astfel riscul hepatotoxicității acestuia.

Contraceptivele orale pot crește clearance-ul paracetamolului.

În cazul utilizării concomitente a paracetamolului și zidovudinei a fost raportată o accentuare a tendinței de apariție a neutropeniei și hepatotoxicității. Prin urmare, acest medicament trebuie utilizat concomitent cu zidovudina numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Probenecidul determină o scădere de aproape două ori a clearance-ului paracetamolului prin inhibarea conjugării acestuia cu acidul glucuronic. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de paracetamol în cazul tratamentului concomitent cu probenecid.

##### Efectul Efferalgan 500 mg comprimate efervescente asupra altor medicamente

Anticoagulante orale: Paracetamol poate mări efectul anticoagulantelor. În cazul administrării cronice concomitente de warfarină sau de derivați de cumarină cu paracetamol în doze mari (peste 2 g pe zi), a fost raportată o creștere a efectului anticoagulant, cu manifestări hemoragice. Prin urmare, este de preferat să se monitorizeze timpul de protrombină mai frecvent în cazul unui astfel de tratament concomitent.

Utilizarea concomitentă a paracetamolului cu derivați de cumarină, inclusiv warfarină poate duce la variații ușoare ale valorilor INR. În acest caz monitorizarea creșterii valorilor INR trebuie realizată în perioada administrării concomitente, precum și timp de o săptămână după ce tratamentul cu paracetamol a fost întrerupt.

În cazul administrării concomitente de paracetamol cu lamotrigină, s-a raportat reducerea eficacității lamotriginei, datorită creșterii clearance-ului său hepatic.

Când se administrează concomitent cu cloramfenicol, poate apărea o încetinire evidentă a eliminării acestuia, asociată cu creșterea toxicității.

#### Interacțiuni cu testele de laborator

Pot să apară valori fals scăzute ale glicemiei determinate prin metoda oxidaze/peroxidaze sau o creștere falsă a valorilor serice ale acidului uric determinat prin testul fosfotungstic.

Creșterile timpului de protrombină și ale valorilor serice ale bilirubinei, lactatdehidrogenazei și transaminazelor serice evidențiază afectarea toxică hepatică.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Fertilitatea

În studiile la animale, dozele mari de paracetamol au dus la atrofie testiculară și inhibarea spermatogenezei. Prin urmare, trebuie analizată oportunitatea tratamentului cu paracetamol la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

Experiența clinică referitoare la utilizarea paracetamolului pe durata sarcinii și alăptării este limitată.

#### Sarcina

Datele epidemiologice privind folosirea paracetamolului administrat oral în doze terapeutice nu au indicat efecte nedorite la gravide sau la făt/nou-născut.

Studiile asupra reproducerii cu paracetamol administrat oral nu au evidențiat malformații sau efecte toxice la făt.

Date prospective cu privire la femeile gravide expuse la supradoze de paracetamol nu au demonstrat o creștere a riscului de malformație la făt.

Cu toate acestea, paracetamolul poate fi folosit pe durata sarcinii după o evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. La pacientele gravide, doza recomandată și durata administrării trebuie strict respectate.

#### Alăptarea

După administrarea orală, paracetamolul se excretă în laptele matern în cantități mici. Eruptii cutanate tranzitorii au fost raportate la sugarii alăptați. Cu toate acestea, paracetamolul trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

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

Nu sunt relevante.

### **4.8 Reacții adverse**

#### **Experiența postmarketing**

Deoarece reacțiile adverse prezentate mai jos au fost raportate voluntar într-o populație al cărui număr de indivizi este incert, nu este întotdeauna posibilă estimarea corectă a frecvenței lor de apariție.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme, organe și frecvență, și convenția MedDRA privind frecvența folosind următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ), și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Acest tabel a fost redactat în conformitate cu recomandările Grupului de Lucru CIOMS III și V și pe baza Ghidurilor Comisiei Europene cu privire la Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului, dar frecvența lor este necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Investigații diagnostice	Valori INR scăzute Valori INR crescute
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Neutropenie Leucopenie
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Durere abdominală
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie Eritem Erupție cutanată tranzitorie Pustuloză exantematoasă acută generalizată Necroză epidermică toxică Sindromul Stevens-Johnson
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (ca simptom la anafilaxiei)
Tulburări ale sistemului imunitar	Șoc anafilactic Edem Quincke Reacție de hipersensibilitate
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice

#### 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 Dispozitivelor Medicale: <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptomatologie*

Există un risc de supradozaj, în special la pacienții cu afectare hepatică, în cazuri de etilism cronic, la pacienții cu malnutriție cronică și la pacienții care primesc inductori enzimatici. În special în aceste cazuri supradozul poate fi fatal.

Simptomele intoxicației apar în primele 24 de ore și se manifestă prin stare de greață, vărsături, anorexie, paloare, indispoziție generală și diaforeză.

Supradozarea prin ingestia acută de paracetamol 7,5 g sau mai mult la adulți, sau de 140 mg/kg corp la copii, provoacă fenomene de citoliză hepatică ce pot evolua către necroză completă și ireversibilă, cu insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică și encefalopatie care poate evolua către comă sau deces.

Simultan, se observă nivele crescute ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactatdehidrogenazei și bilirubinei împreună cu scăderea nivelelor de protrombină, care pot să apară în 12-48 de ore de la ingestie.

Simptomele clinice ale afectării hepatice sunt observabile, de obicei după 1 până la 2 zile și ating maximul după 3 până la 4 zile.

### *Abordare terapeutică:*

- Spitalizare imediată.

- Înainte de începerea tratamentului, se recoltează o probă de sânge pentru dozarea concentrației plasmatică a paracetamolului, cât mai curând posibil, dar nu mai devreme de 4 ore de la ingestia de paracetamol.
- Eliminarea rapidă a medicamentului ingerat, prin lavaj gastric.
- Tratamentul pentru supradozaj include administrarea antidotului, N-acetilcisteină (NAC) pe cale intravenoasă sau orală, dacă este posibil în 8 ore după ingestie. NAC poate asigura un anumit grad de protecție, chiar dacă este administrată după 16 ore.
- Tratament simptomatic.
- Testele hepatice trebuie realizate la începutul tratamentului și repetate la fiecare 24 ore. În cele mai multe cazuri, transaminazele hepatice revin la valori normale în 1 până la 2 săptămâni cu restabilirea completă a funcției hepatice. Totuși în cazurile foarte grave, transplantul hepatic poate fi necesar.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, anilide (inclusiv combinații), codul ATC: N02BE01.

Efferalgan 500 mg comprimate efervescente este un derivat de para-aminofenol cu efect analgezic, antipiretic..

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul exact al proprietăților analgezice și antipiretice ale paracetamolului nu a fost încă stabilit. Mecanismul de acțiune poate implica acțiuni centrale și periferice.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

Absorbția paracetamolului pe cale orală este rapidă și completă. Concentrația plasmatică maximă este realizată în 30-60 de minute după ingestie.

#### Distribuție

Paracetamolul este rapid distribuit în toate țesuturile. Concentrațiile în sânge, salivă și plasmă sunt comparabile. Legarea de proteinele plasmatică este în proporție mică.

#### Metabolizare:

Paracetamolul este metabolizat în principal în ficat. Căile principale ale metabolizării sunt glucuroconjugarea și sulfoconjugarea. Ultima cale este rapid saturată la doze superioare celor terapeutice.

O altă cale de metabolizare, minoră, catalizată de prin intermediul citocromului P 450, duce la formarea unui metabolit intermediar (N-acetil benzochinon-imina) care, în condiții normale de utilizare, este rapid detoxifiat de către glutatationul redus și eliminat în urină după conjugarea cu cisteină și acidul mercaptopuric. Totuși, în intoxicațiile masive, cantitatea acestui metabolit toxic este crescută.

#### Eliminare

Eliminarea se face în principal prin urină. 90% din doza ingerată administrată este eliminată pe cale renală în 24 de ore, în principal sub formă glucurono-conjugată (60-80 %) și sulfat-conjugată (20-30%). Mai puțin de 5% este excretată sub formă nemetabolizată.

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

#### Variații fiziopatologice:

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min) eliminarea paracetamolului și a metaboliților săi este încetinită.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și fertilitate.

Efectele administrării paracetamolului la șobolani și șoareci au fost evaluate la 0, 600, 3000 și 6000 ppm timp de 2 ani. Nu a fost evidențiat efectul carcinogenic al paracetamolului la șobolani masculi și la șoarecii masculi și femele. A fost observată o evidențiere ambiguă a activității de carcinogenitate la șobolanii femelă bazată pe o creștere a incidenței leucemiei celulare mononucleare.

O verificare comparativă a literaturii asupra genotoxicității și carcinogenității a demonstrat că efectele genotoxice ale paracetamolului apar numai la doze mai mari decât cele recomandate, determinând efecte toxice severe cum ar fi toxicitate pronunțată a ficatului și a măduvei osoase. Valoarea prag pentru genotoxicitate nu este atinsă la doze terapeutice de paracetamol. Studiile la animale nu au evidențiat un potențial carcinogenic la doze non-hepatotoxice. Efectele carcinogene ale paracetamolului au fost observate în studii mai vechi numai la administrarea unor doze foarte mari, citotoxice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid citric anhidru  
Carbonat de sodiu anhidru  
Hidrogenocarbonat de sodiu  
Sorbitol  
Zaharină sodică  
Docusat sodic  
Povidonă  
Benzoat de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 4 blistere din PE/Al a câte 4 comprimate efervescente

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UPSA SAS

3, rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, Franța

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

1756/2009/01

**9. DATA REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Iunie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2019