

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efferalgan Codeine, 500 mg + 30 mg, tabletki musujące

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę musująca zawiera jako substancje czynne:

Paracetamol (*Paracetamolum*) 500 mg

Fosforan kodeiny półwodny (*Codeini phosphas*) 30 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

Biała, okrągła, płaska tabletkę ze ściętymi brzegami i rowkiem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym nasileniu, nie ustępujący po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym (paracetamol z kodeiną nie ma wpływu na ból fantomowy, neurogeny).

Kodeina jest wskazana u dzieci w wieku 12 lat i starszych w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpi po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt stosuje się u osób dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

##### Dawkowanie

Dorośli: jednorazowo 1 tabletkę musująca. Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki dobowej większej niż 6 tabletek musujących. Jednak w przypadku bardzo nasilonego bólu dawka maksymalna może być zwiększona do 8 tabletek musujących na dobę. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zawsze zachować odstęp nie krótszy niż 4 godziny.

Po upływie około 6 godzin dawkę można powtórzyć. W przypadku wystąpienia intensywnego bólu można przyjąć jednorazowo 2 tabletki.

Produkt można stosować w zależności od nasilenia bólu 1 do 3 razy na dobę, pamiętając by nie stosować więcej niż 6 tabletek na dobę.

Należy jednak zachowywać co najmniej 4-godzinny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, a najlepiej stosować produkt w odstępach 6-godzinnych.

Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni i jeśli nie osiągnięto skutecznego złagodzenia bólu, pacjenci/opiekunowie powinni zasięgnąć opinii lekarza.

Pacjenci w podeszłym wieku: dawka początkowa powinna być zmniejszona o połowę w stosunku do zwykle zalecanej dawki dla osób dorosłych. Dawkę można następnie zwiększać w zależności od tolerowania leku i potrzeb.

Pacjenci z niewydolnością nerek: (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min); w przypadku niewydolności nerek istnieje ryzyko kumulacji kodeiny i paracetamolu. W związku z tym należy:

- zachować odstęp pomiędzy dawkami nie krótszy niż 8 godzin,
- rozważyć zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież:

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko toksyczności opioidów związane ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci w wieku 12 do 18 lat: **dawkę ustala się na podstawie masy ciała dziecka.**

Zalecana dawka dobową paracetamolu wynosi około 60 mg/kg mc./dobę, należy ją podać w 4 do 6 dawkach podzielonych, tzn. 15 mg/kg mc. co 6 godzin lub 10 mg/kg mc. co 4 godziny.

Zalecana dawka dobową kodeiny wynosi 0,5 mg/kg mc./dobę do 1 mg/kg mc./dobę, należy ją podać co 6 godzin, a maksymalna dawka dobową – 240 mg na dobę.

Dzieci o masie ciała **od 33 do 60 kg:** jednorazowo 1 tabletkę, w razie konieczności można powtarzać dawkę co 6 godzin, nie stosować więcej niż 4 tabletki na dobę.

Dzieci o masie ciała **powyżej 60 kg:** jednorazowo 1 lub 2 tabletki, w razie konieczności dawkę można powtarzać co 6 godzin, nie stosować więcej niż 8 tabletek na dobę.

Niewydolność nerek u dzieci

Dzieci z niewydolnością nerek powinny znajdować się pod ścisłą obserwacją lekarską, ze względu na ryzyko kumulacji kodeiny i paracetamolu w organizmie.

W związku z tym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej 8 godzin, oraz należy także rozważyć zmniejszenie dawki oraz uważnie kontrolować stan dziecka.

Częstość stosowania produktu:

Regularne stosowanie leku pozwala zapobiec okresowym nasileniom bólu *lub gorączki:*

- u dzieci należy zachować regularny odstęp w podawaniu dawek **zarówno w dzień, jak i w nocy**, najlepiej 6 godzinny, nie krótszy niż 6 godzin,
- u dorosłych odstęp pomiędzy dawkami nie może być krótszy niż 4 godziny.

Zalecane dawki maksymalne:

U dzieci nie należy stosować jednorazowej dawki kodeiny większej niż 1 mg/kg mc. i dawki dobowej większej niż 240 mg.

Dzieci o masie ciała poniżej 37 kg: całkowita dawka paracetamolu nie może być większa niż 80 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.9);

Dzieci o masie ciała od 38 do 50 kg: całkowita dawka paracetamolu nie może być większa niż 3 g/dobę (patrz punkt 4.9);

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 50 kg: CAŁKOWITA DAWKA PARACETAMOLU NIE MOŻE BYĆ WIĘKSZA NIŻ 4 g na dobę – uwzględniając wszystkie produkty zawierające paracetamol (patrz punkt 4.9).

Nie stosować dawek większych niż zalecane.

#### Sposób podawania

Produkt jest podawany doustnie. Przed podaniem tabletkę należy rozpuścić w niewielkiej ilości płynu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na paracetamol, kodeinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 22 kg.
- Pierwszy trymestr ciąży.
- Fenylketonuria (ze względu na zawartość aspartamu).

#### ZWIĄZANE Z PARACETAMOLEM

- ciężka niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek,
- choroba alkoholowa,
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej,
- leczenie inhibitorami MAO oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu leczenia,
- jednoczesne stosowanie z lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno-antagonistycznym: buprenorfiną, nalbufiną, pentazocyną (patrz punkt 4.5).

#### ZWIĄZANE Z KODEINĄ

- stosowanie kodeiny, ze względu na jej depresyjne działanie na ośrodki oddechowe, jest przeciwwskazane w przypadku niewydolności oddechowej, niezależnie od stopnia jej nasilenia,
- dzieci i młodzieży (w wieku 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródsewnego ze zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4),
- astma oskrzelowa lub niewydolność oddechowa,
- u kobiet w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Produktu nie należy stosować bez zalecenia lekarza.
- Ten produkt leczniczy zawiera paracetamol.
- Aby uniknąć przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane leki nie zawierają paracetamolu lub kodeiny.
- Długotrwałe stosowanie dużych dawek kodeiny może prowadzić do uzależnienia.
- Ból neurogeny nie ustępuje po podaniu kodeiny i paracetamolu.
- W celu usuwania bólu u dzieci kodeina może być podawana jedynie na zlecenie lekarza.
- Należy szczególnie kontrolować stan świadomości dziecka (kontakt z otoczeniem): przed podaniem leku należy sprawdzić, czy u dziecka nie występuje nadmierna lub nieprawidłowa senność.
- Nie stosować dawek większych niż zalecane. Podawanie dawek 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 dwóch dniach od podania produktu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 4–6 dniach.
- Leczenie z zastosowaniem antidotum powinno zostać wdrożone tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).
- Podczas stosowania produktu nie należy pić alkoholu ani zażywać leków zawierających alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby oraz nasilenia

działania kodeiny. Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób głodzonych i regularnie pijących alkohol.

- U osób uprawiających sport produkt może powodować pozytywny wynik testów antydopingowych.
- Benzoesan sodu zawarty w preparacie wykazuje niewielkie działanie drażniące skórę, oczy i błony śluzowe. Benzoesan sodu może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodków, których matki stosowały produkt w okresie ciąży.
- Ze względu na zawartość 380 mg sodu (16,5 mEq) w tabletkach, produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów pozostających na diecie ubogosodowej.
- Produkt zawiera sorbitol i dlatego nie należy podawać go w przypadku rzadko występującej, dziedzicznej nietolerancji fruktozy.

#### ZWIĄZANE Z KODEINA

- Ze względu na zawartość kodeiny w czasie przyjmowania leku nie należy pić alkoholu.
- Stosowanie kodeiny może nasilać istniejące nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Należy stosować ostrożnie u pacjentów po urazach głowy
- U chorych po usunięciu pęcherzyka żółciowego kodeina może wywoływać ostry ból brzucha związany z drogami żółciowymi lub trzustką, któremu zwykle towarzyszą nieprawidłowości badań laboratoryjnych wskazujące na skurcz zwieracza Oddiego.
- Stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami dróg żółciowych (kamica żółciowa), z rozrostem gruczołu krokowego lub utrudnionym odpływem moczu, z niedoczynnością tarczycy, z niedoczynnością kory nadnerczy.
- Kodeina może hamować odruch kaszlowy i z tego powodu nie powinna być stosowana u pacjentów odkrztuszających wydzielinę.

#### Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. Jeśli pacjent ma niedobór lub jest całkowicie pozbawiony tego enzymu, nie zostanie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacunkowe dane wskazują, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu.

Jednak u pacjenta z szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych toksyczności opioidów nawet podczas stosowania zwykle zalecanych dawek. U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewane stężenia morfiny.

Ogólnymi objawami toksyczności opioidów są: dezorientacja, senność, płytki oddech, małe źrenice, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą to być: objawy związane z hamowaniem czynności układu krążenia i układu oddechowego, które mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Szacunkową częstość występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

Populacja	Częstość występowania %
Afrykańska / Etiopska	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północno-europejska	1%-2%

#### Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym

W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródśennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3).

Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach, które były w odpowiednim zakresie dawek; jednak istnieją dowody, że te dzieci bardzo szybko, albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny.

#### Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Kodeina nie jest zalecana do stosowania u dzieci, u których czynność układu oddechowego może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Te czynniki mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

#### ZWIĄZANE Z PARACETAMOLEM

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu paracetamolu:

- w niewydolności wątroby,
- w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) (patrz punkt 4.2 oraz 5.2 ),
- w chorobie alkoholowej,
- u pacjentów niedożywionych (małe rezerwy glutationu w wątrobie),
- w odwodnieniu organizmu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### DOTYCZĄCE PARACETAMOLU

- 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.
- Podczas stosowania paracetamolu nie należy pić alkoholu, ze względu na ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby.
- Salicylamid wydłuża czas wydalania paracetamolu.
- Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, takich jak leki przeciwpadaczkowe, barbiturany, ryfampicyna, może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu (patrz punkt 4.9).
- Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania izoniazydu i zydowudyny.
- Jednoczesne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.
- Paracetamol nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny.
- Jednocześnie podana fenytoina może spowodować zmniejszenie skuteczności paracetamolu i zwiększenie ryzyka toksyczności dla wątroby.
- Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym
- Substancje indukujące enzymy: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i substancji indukujących enzymy.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: podawanie paracetamolu może mieć wpływ na oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą fosforowolframową oraz oznaczenie stężenia glukozy we krwi metodą oksydazowo-peroksydazową.

#### DOTYCZĄCE KODEINY

##### Nie zalecane połączenia leków

- Agoniści i antagoniści morfiny (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna).

Dochodzi do ograniczenia działania przeciwbólowego ze względu na kompetycyjne blokowanie receptorów oraz wzrasta ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego.

- Alkohol

Alkohol zwiększa działanie sedatywne opioidowych leków przeciwbólowych.

Zaburzenie stanu świadomości może stanowić zagrożenie w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Nie należy pić napojów alkoholowych oraz stosować leków zawierających alkohol.

- Naltrekson

Istnieje ryzyko zmniejszenia działania przeciwbólowego. Dawki pochodnych morfiny należy zwiększyć w razie konieczności.

#### Połączenia, które należy brać pod uwagę

- Inne pochodne morfiny o działaniu przeciwbólowym (alfentanył, dekstromoramid, dekstropropoksyfen, dihydrokodeina, fentanył, hydromofron, morfina, oksykodon, petydyna, fenoperydyna, remifentanył, sufentanył, tramadol) oraz pochodne morfiny o działaniu przeciwkaszlowym (dekstrometorfan, noskapina, folkodyna) i pochodne morfiny o działaniu hamującym odruch kaszlowy (kodeina, etylomorfin), a także benzodiazepiny, barbiturany, metadon - zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.

- Inne leki o działaniu uspokajającym: pochodne morfiny (przeciwbólowe, przeciwkaszlowe i leki stosowane w leczeniu substytucyjnym), neuroleptyki, barbiturany, benzodiazepiny, leki przeciwłękowe inne niż z grupy benzodiazepin (meprobamat), leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym (amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trymipramina) leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H<sub>1</sub> o działaniu uspokajającym, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, baklofen i talidomid - zwiększone ryzyko depresji ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia stanu świadomości mogące stwarzać zagrożenie w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

- Jednoczesne podawanie kodeiny z lekami cholinolitycznymi może prowadzić do niedrożności porażennej jelit.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Jeśli ten produkt podawany jest pod koniec ciąży, należy brać pod uwagę jego właściwości morfinopodobne (teoretyczne ryzyko zahamowanie ośrodka oddechowego u noworodka związane ze stosowaniem wysokich dawek przed urodzeniem, ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego w przypadku długotrwałego stosowania leku pod koniec ciąży).

### DANE DOTYCZĄCE PARACETAMOLU

W praktyce klinicznej, badania epidemiologiczne nie wykazały żadnego działania teratogennego lub toksycznego dla płodu związanego ze stosowaniem paracetamolu w zwykle stosowanych dawkach.

### DANE DOTYCZĄCE KODEINY

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały działanie teratogenne kodeiny. Duże dawki, kodeiny stosowane nawet krótkotrwale w okresie okołoporodowym, mogą spowodować zahamowanie ośrodka oddechowego u noworodka.

Długotrwałe stosowanie kodeiny w trzecim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie zespołu odstawiennego u noworodka, niezależnie od dawki przyjmowanej przez matkę.

Istnieją pojedyncze doniesienia świadczące o zwiększonym ryzyku wystąpienia wad serca u płodu. Jednak w większości badań epidemiologicznych wyklucza się zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych.

Produkt jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży, w drugim i trzecim trymestrze ciąży można stosować pojedyncze dawki produktu, jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

### Laktacja

Paracetamol i kodeina przenikają do mleka matki.

W kilku przypadkach zaobserwowano u niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące kodeinę w dawkach większych niż zalecane obniżenie napięcia mięśniowego i zaburzenia w oddychaniu.

W związku z tym stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane w czasie karmienia piersią, z wyjątkiem zastosowania doraźnego (patrz punkt 4.3).

Kodeiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). W zalecanych dawkach leczniczych kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby niekorzystnie wpływały na karmione piersią niemowlę. Jeżeli jednak pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6, w mleku matki mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu, morfiny. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować u niemowlęcia objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt może zaburzać sprawność psychofizyczną i dlatego podczas stosowania produktu nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### ZWIĄZANE Z PARACETAMOLEM

Jak w przypadku wszystkich produktów zawierających paracetamol, reakcje niepożądane są rzadkie (>1/10 000, <1/1 000) lub bardzo rzadkie (<1/10 000).

Zostały one wymienione poniżej:

Układ/narząd	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia serca		częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	obniżenie ciśnienia krwi	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, bóle brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		trombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Badania diagnostyczne		spadek wartości INR, wzrost wartości INR

Zgłaszane były bardzo rzadkie, wymagające odstawienia leczenia, przypadki reakcji nadwrażliwości (zaczerwienienie skóry, wysypka, rumień lub pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność, skurcz oskrzeli, nadmierne pocenie, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi aż do objawów wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęku Quinckego).

##### ZWIĄZANE Z KODEINĄ

Kodeina stosowana w dawkach terapeutycznych może wywołać objawy niepożądane podobne do objawów obserwowanych podczas stosowania innych opiatów, ale występują one rzadziej i mają łagodniejszy charakter.

Może wystąpić:

- sedacja, euforia, zaburzenia nastroju,
- zwężenie źrenic, zatrzymanie moczu,

- reakcje nadwrażliwości (świąd, pokrzywka i wysypka),
- zaparcia, nudności, wymioty,
- senność, zawroty głowy,
- skurcz oskrzeli, zahamowanie ośrodka oddechowego (patrz punkt 4.3),
- ostry ból brzucha z cechami bólu charakterystycznego dla schorzeń dróg żółciowych lub trzustki, wskazujący na skurcz zwieracza Oddiego; dotyczy to głównie pacjentów po usunięciu pęcherzyka żółciowego.

Stosowanie kodeiny w dawkach większych niż terapeutyczne wiąże się z ryzykiem uzależnienia i wystąpienia objawów zespołu z odstawienia po nagłym przerwaniu podawania leku. Objawy zespołu odstawiennego mogą wystąpić u osoby leczonej lub u noworodka urodzonego przez matkę uzależnioną od kodeiny.

#### 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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}  
 e-mail: adr@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby (obejmującego nagle 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, z 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

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie produktu może spowodować w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawy takie, jak: nudności, wymioty, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia pomimo, że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpiekaniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Warto podać 60-100 g węgla aktywowanego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą. Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: co najmniej należy podać 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach. Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.



## OBJAWY PRZEDAWKOWANIA KODEINY

### Objawy u dorosłych:

Ostre zahamowanie ośrodka oddechowego (sinica, zahamowanie czynności oddechowej, spłylenie oddechu), obniżenie ciśnienia tętniczego, zwolnienie czynności serca, senność, wysypka, wymioty, świąd skóry, niezborność ruchów, zwężenie źrenic, obrzęk płuc (rzadziej).

### Objawy u dzieci: (progowa dawka toksyczna: 2 mg/kg mc. podane jednorazowo)

Zmniejszona częstość oddechów, przerwy w oddychaniu, zwężenie źrenic, drgawki, objawy uwalniania histaminy: zaczerwienienie i obrzęk twarzy, pokrzywka, zapaść, zatrzymanie moczu.

### Sposób postępowania przy przedawkowaniu:

Pacjenta należy niezwłocznie przewieźć do szpitala i kontrolować oddech, w razie potrzeby zastosować wspomaganie oddychania, tlenoterapię oraz podać odtrutkę - nalokson.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium. Kodeina, produkty złożone. Kod ATC: N02 AA 59

Produkt Efferalgan Codeine jest lekiem przeciwbólowym, zawierającym dwie substancje czynne: paracetamol oraz fosforan kodeiny półwodny.

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.

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem. Kodeina działa poprzez receptory opioidowe  $\mu$ , choć kodeina ma małe powinowactwo do tych receptorów, a jej działanie przeciwbólowe jest wynikiem przekształcenia do morfiny. Wykazano, że kodeina, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol, jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu nocycyptywnego. Połączenie paracetamolu i fosforanu kodeiny powoduje dłuższe i silniejsze działanie przeciwbólowe w porównaniu z działaniem każdego składnika oddzielnie.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### PARACETAMOL

Wchłanianie: paracetamol ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 30-60 minutach.

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 stanowią: sprzężanie paracetamolu z kwasem glukuronowym i resztami siarczanowymi. Inny szlak metaboliczny, katalizowany przez układ cytochromu P 450 prowadzi do powstawania toksycznego związku pośredniego (N-acetylobenzoimino-chinonu), który podczas stosowania zalecanych dawek jest szybko detoksyfikowany poprzez zredukowany glutation i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną

i kwasem merkaptopurowym. 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 wydaleniowi przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (60 - 80%) oraz siarczanami (20 - 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydalana jest w nie zmienionej postaci. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

Zmienność patofizjologiczna:

- Osoby w wieku podeszłym: zdolność procesu sprzężenia nie ulega zmianie, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania.
- Niewydolność nerek: w przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony.

### KODEINA

Po podaniu doustnym kodeina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Względna biodostępność leku po podaniu doustnym, w porównaniu do podania domięśniowego, wynosi 40 do 70%. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 60 minutach. Następnie stężenie leku spada, okres półtrwania w osoczu wynosi od 2 do 4 godzin. Kodeina jest metabolizowana do kodeino-6-glukuronidu, morfiny i norkodeiny.

Kodeina i jej metabolity są wydalane prawie w całości przez nerki (85-90%), głównie w formie glukuronidów; uważa się, że całość przyjętej dawki jest wydalana w ciągu 48 godzin.

Odsetek przyjętej dawki (lek wolny + produkt koniugacji) w moczu przedstawia się następująco: około 10% stanowi morfina, 10% norkodeina i 50-70% kodeina.

Prawie 25-30% podanej kodeiny wiąże się z białkami osocza.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dostępne w piśmiennictwie przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania paracetamolu nie zawierają wyników, które mają znaczenie dla zalecanego dawkowania oraz stosowania leku, a które nie zostałyby przedstawione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Kodeina - w dawkach 5 - 120 mg/kg nie wywoływała działania teratogennego w badaniach na szczurach i królikach. W badaniu na ciężarnych myszach zaobserwowano opóźnienie kostnienia u płodu po podaniu kodeiny w jednorazowej dawce 120 mg/kg.

Nie prowadzono długoterminowych badań wpływu kodeiny na powstawanie nowotworów ani jej wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Jedna tabletki musująca zawiera: wodorowęglan sodu, bezwodny węglan sodu, bezwodny kwas cytrynowy, sorbitol, sodu dokuzynian, benzoosan sodu, powidon, aspartam, naturalny aromat grejpfrutowy.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

16 tabletek w 2 tubach polipropylenowych zamykanych korkiem z LDPE z pochłaniaczem wilgoci po 8 sztuk, w tekturowym pudełku.

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

Przed podaniem tabletkę należy rozpuścić w niewielkiej ilości płynu.

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

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Al. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/6780

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

13.08.1996 / 23.11.2001 / 26.05.2004 / 31.07.2007 / 06.06.2011

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