CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efferalgan Codeine, 500 mg + 30 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka musująca zawiera 500 mg paracetamolu *(Paracetamolum*) i 30 mg kodeiny fosforanu półwodnego *(Codeini phosphas)*.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka zawiera: 385 mg sodu, 300 mg sorbitolu (E420), 59 mg benzoesanu sodu (E211), 30 mg aspartamu (E951) oraz 0,5 mg etanolu, 5 mg fruktozy, glukozę, sacharozę i siarczyny w aromacie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.
Biała, okrągła, płaska tabletka ze ściętymi brzegami i rowkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Efferalgan Codeine jest wskazany dla pacjentów w wieku powyżej 12 lat w objawowym leczeniu umiarkowanego oraz ostrego bólu, który nie ustępuje po leczeniu innymi nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi (stosowanymi w monoterapii).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu leczniczego nie należy stosować bez zalecenia lekarza.

Cele leczenia i przerwanie leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Efferalgan Codeine należy wspólnie z pacjentem uzgodnić strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawki w razie konieczności. Jeżeli nie jest już konieczne leczenie pacjenta kodeiną, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio łagodzić bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli
Jednorazowo 1 tabletka musująca. W razie konieczności dawkę można powtarzać lecz nie częściej niż co 6 godzin. W razie wystąpienia intensywnego bólu można przyjąć jednorazowo 2 tabletki musujące. Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki dobowej większej niż 6 tabletek musujących. Jednak w przypadku bardzo nasilonego bólu dawka dobowa może być zwiększona do maksymalnie 8 tabletek

musujących. Maksymalna dawka dobowa paracetamolu, uwzględniając wszystkie produkty zawierające paracetamol, wynosi 4000 mg, a kodeiny 240 mg.

Dzieci i młodzież
W celu usuwania bólu u dzieci kodeina może być podawana jedynie na zlecenie lekarza.
U dzieci dawka paracetamolu musi być ustalana na podstawie masy ciała. Konieczne jest przestrzeganie dawkowania określonego w zależności od masy ciała pacjenta i dobór odpowiedniej postaci leku.

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).

Młodzież o masie ciała od 33 kg do 50 kg (*w wieku od 12 lat do 15 lat)*
Zalecana dawka paracetamolu wynosi około 15 mg/kg masy ciała (mc.) co 6 godzin, do maksymalnej dawki dobowej 60 mg/kg mc./dobę w 4 dawkach podzielonych.
Zalecana dawka kodeiny wynosi około 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. co 6 godzin, do maksymalnej dawki dobowej kodeiny 3 mg/kg mc./dobę w 4 dawkach podzielonych.
Zwykle zalecana dawka produktu Efferalgan Codeine to jednorazowo 1 tabletka musująca (500 mg paracetamolu i 30 mg kodeiny). W razie konieczności dawkę można powtarzać nie częściej niż co 6 godzin. Nie stosować więcej niż 4 tabletki musujące na dobę (co odpowiada 2000 mg paracetamolu i 120 mg kodeiny).

Młodzież o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku około 15 lat do 18 lat)
Jednorazowo 1 tabletka musująca. W razie konieczności dawkę można powtarzać lecz nie częściej niż co 6 godzin. W razie wystąpienia intensywnego bólu można przyjąć jednorazowo 2 tabletki musujące. Nie stosować więcej niż 6 tabletek musujących na dobę (co odpowiada 3000 mg paracetamolu i 180 mg kodeiny).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na działanie opioidowych leków przeciwbólowych. 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.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku zaburzonej czynności nerek istnieje ryzyko kumulacji kodeiny i paracetamolu.
U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności nerek minimalny odstęp pomiędzy dawkami powinien być zmodyfikowany zgodnie z następującym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami
CrCl 10 - 50 ml/min	6 godzin
CrCl < 10 ml/min	8 godzin

Niewydolność nerek u młodzieży
Młodzież z niewydolnością nerek powinna 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. Należy także rozważyć zmniejszenie dawki oraz uważnie kontrolować stan dziecka.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę leku lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. W następujących sytuacjach maksymalna dawka dobowa paracetamolu nie powinna przekroczyć 60 mg/kg mc./dobę (nie powinna przekroczyć 2 g/dobę):

- u dorosłych o masie ciała poniżej 50 kg,
- przewlekła lub wyrównana czynna choroba wątroby, zwłaszcza łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby,
- zespół Gilberta (rodzinna hiperbilirubinemia niehemolityczna),
- przewlekła choroba alkoholowa,
- długotrwałe niedożywienie (małe rezerwy glutationu w wątrobie),
- odwodnienie.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy także rozważyć zmniejszenie dawki kodeiny.

Uwaga!
Nie stosować dawek większych niż zalecane. Aby uniknąć ryzyka przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane jednocześnie leki (w tym wydawane na receptę lub bez recepty) nie zawierają paracetamolu lub kodeiny.

Sposób podawania
Podanie doustne. Tabletkę musującą należy rozpuścić w szklance wody i wypić przygotowany roztwór. Nie należy połykać ani żuć tabletek.

Częstość stosowania
Systematyczne stosowanie produktu pozwala zapobiec okresowym nasileniom bólu lub gorączki. Dawkę można przyjmować do 4 razy na dobę w odstępach nie krótszych niż 6 godzin. Maksymalna dawka dobowa kodeiny nie powinna przekraczać 240 mg.

Czas trwania leczenia
Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy, a jeśli nie uda się osiągnąć skutecznego złagodzenia bólu, należy zalecić pacjentom (opiekunom) zasięgnięcie opinii lekarza.
Produkt leczniczy wyłącznie do doraźnego stosowania

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paracetamol lub chlorowodorek propacetamolu (prolek paracetamolu), kodeinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u dzieci o masie ciała poniżej 33 kg (w wieku poniżej 12 lat).
- Pierwszy trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Związane z paracetamolem
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub czynna niewyrównana choroba wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Choroba alkoholowa (patrz punkt 4.5).
- Leczenie inhibitorami MAO oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu leczenia (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.
- U dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko związane z toksycznością leków opioidowych z powodu zmiennego i nieprzewidywalnego metabolizmu kodeiny do morfiny.
- U dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg (w wieku poniżej 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródsennego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).
- Astma oskrzelowa lub niewydolność oddechowa (opioidy, szczególnie morfina i jej pochodne, w tym kodeina, mogą powodować uwalnianie histaminy).
- U kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).
- U pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6.
- Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno-antagonistycznym: buprenorfiną, butorfanolem, nalbufiną, nalorfiną, pentazocyną (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego nie należy stosować bez zalecenia lekarza.

Ten produkt leczniczy zawiera paracetamol oraz kodeinę (opioid przeciwbólowy). Aby uniknąć ryzyka przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane jednocześnie leki (w tym wydawane na receptę lub bez recepty) nie zawierają paracetamolu lub kodeiny, bądź innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Tolerancja i zaburzenie związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Efferalgan Codeine, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Efferalgan Codeine może prowadzić do rozwoju OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Efferalgan Codeine może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie - osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) - zaburzenia spowodowane zażywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób obecnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z silną depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).
Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Efferalgan Codeine należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Jeśli takie objawy wystąpią, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.
Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują zachowania skierowane na zdobycie substancji uzależniających (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie zapasów leku). Postępowanie to obejmuje weryfikację jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.
Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, jeśli uśmierzenie bólu w reakcji na zwiększoną dawkę kodeiny jest niewystarczające, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidami. Może być wskazane zmniejszenie dawki lub weryfikacja sposobu leczenia.

Ból neurogenny 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 paracetamolu 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 jednym do dwóch dni od przedawkowania paracetamolu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3–4 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 przyjmować leków zawierających alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby oraz nasilenia działania kodeiny. Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób długotrwale niedożywionych i regularnie pijących alkohol.

U osób uprawiających sport produkt może powodować pozytywny wynik testów antydopingowych.

Związane z kodeiną
Działanie opioidów na ośrodkowy układ nerwowy może powodować ciężką, zagrażającą życiu depresję oddechową.

Ryzyko depresji oddechowej może być zwiększone w przypadku stosowania jednocześnie innych leków oraz przez czynniki farmakogenetyczne.

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym bezdech senny pochodzenia ośrodkowego (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie dawki całkowitej opioidów.

Stosowanie kodeiny może nasilać istniejące nadciśnienie wewnątrzczaszkowe.
Należy wziąć pod uwagę depresyjne działanie opioidów na ośrodkowy układ nerwowy, w tym wystąpienie depresji oddechowej oraz uspokojenie polekowe w przypadku stwierdzonych lub podejrzewanych patologii wewnątrzczaszkowych, takich jak urazy głowy lub inne uszkodzenia wewnątrzczaszkowe. To działanie opioidów na układ nerwowy może także utrudniać ocenę neurologiczną.

Ze względu na zawartość kodeiny w czasie przyjmowania leku nie należy pić alkoholu.
Jednoczesne przyjmowanie alkoholu i kodeiny może nasilać depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Opioidy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z padaczką, z powodu ich działania obniżającego próg drgawkowy.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych w przewlekłym bólu głowy, w tym leków opioidowych, zwiększa ryzyko wystąpienia bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leku.

Zaparcia, które mogą być oporne na leczenie środkami przeczyszczającymi, są działaniem niepożądanym w terapii opioidami i wymagają monitorowania czynności jelit.

Nudności i wymioty także należą do działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie leczenia opioidami. U niektórych osób częstość występowania tych objawów może zmniejszać się w czasie stosowania lub wraz z rozwojem tolerancji.

Podawanie opioidów może przesłaniać objawy ciężkich dolegliwości w obrębie jamy brzusznej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Kodeina może powodować zaburzenie czynności i skurcz zwieracza Oddiego, i w ten sposób zwiększać ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania kodeiny z paracetamolem pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

Świąd jest działaniem niepożądanym związanym z leczeniem opioidami.

Stosować ostrożnie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy, niedoczynnością kory nadnerczy.

U pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi należy zachować ostrożność stosując opioidy, gdyż mogą one zmniejszać stężenia hormonów.

Opioidy mogą powodować zatrzymanie moczu poprzez zmniejszenie napięcia mięśni gładkich pęcherza i rozciągnięcie pęcherza, a także hamowanie odruchu oddawania moczu.

Stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami dróg żółciowych (kamica żółciowa), rozrostem gruczołu krokowego lub utrudnionym odpływem moczu.

Kodeina może hamować odruch kaszlowy i z tego powodu nie powinna być stosowana u pacjentów odkrztuszających wydzielinę.

Niektóre opioidy, w tym morfina, mogą mieć hamujący wpływ na działanie układu immunologicznego. Znaczenie kliniczne tego działania nie zostało określone.

W czasie stosowania opioidów mogą wystąpić sztywność mięśni oraz drgawki kloniczne mięśni.

U pacjentów z oligemią oraz hipotensją, którzy są leczeni opioidami, należy monitorować parametry hemodynamiczne.

Podczas długotrwałego stosowania opioidów może wystąpić tolerancja na produkt leczniczy lub zmniejszona skuteczność przeciwbólowa. Tolerancja krzyżowa pośród opioidów nie jest całkowita. Tolerancja może rozwinąć się w różnym zakresie dla różnych opioidów.

Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6
Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do aktywnego metabolitu, morfiny. Aktywność tego enzymu jest zróżnicowana osobniczo ze względu na polimorfizm genów kodujących ten enzym. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub brak tego enzymu, wtedy nie będzie możliwe uzyskanie odpowiedniego działania przeciwbólowego, natomiast mogą wystąpić działania niepożądane. Z szacunkowych danych wynika, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu.
Jednak, jeśli u pacjenta występuje szybki lub bardzo szybki metabolizm, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet przy niskich dawkach kodeiny. U tych pacjentów następuje szybkie przekształcanie kodeiny w morfinę, co prowadzi do większych niż oczekiwane stężeń morfiny w surowicy.

Do ogólnych objawów toksyczności opioidów należą: zawroty głowy, głęboka sedacja, dezorientacja, splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu.
W ciężkich przypadkach mogą również wystąpić objawy niewydolności krążenia i depresji oddechowej, które mogą zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Dane szacunkowe dotyczące częstości 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%

W wykrywaniu u pacjenta bardzo szybkiego metabolizmu opioidów najbardziej pomocną metodą jest genotypowanie CYP2D6 wykonane przed rozpoczęciem leczenia przeciwbólowego. Niemniej jednak ścisła kontrola stanu pacjenta pod względem wystąpienia objawów toksycznego działania opioidów nadal pozostaje niezwykle istotna. U pacjentów ze stwierdzonym bardzo szybkim metabolizmem kodeiny przez enzym CYP2D6 zaleca się zastosowanie innej terapii przeciwbólowej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Ta grupa pacjentów powinna być ściśle monitorowana w kierunku postępujących objawów depresyjnego działania kodeiny na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak nadmierna senność

i zmniejszona częstość oddechu. U niektórych pacjentów zmienność farmakogenetyczna w metabolizmie kodeiny może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub zmniejszać odpowiedź na leczenie.

Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym
W opublikowanej literaturze istnieją doniesienia, że podanie kodeiny pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu sennym, prowadziło do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymały kodeinę w dawkach, które mieściły się w odpowiednim zakresie dawek; jednakże istniały dowody, że dzieci te bardzo szybko, albo szybko metabolizowały kodeinę do morfiny.

Stosowanie u 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.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem opioidami, takich jak depresyjne działanie na układ oddechowy oraz zaparcia. U tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od mniejszych dawek początkowych niż zwykle stosowane u dorosłych (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku istnieje także większe prawdopodobieństwo jednoczesnego stosowania innych leków, co może zwiększać ryzyko wystąpienia interakcji.

Związane z paracetamolem
Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu:
- w łagodnym i umiarkowanym zaburzeniu czynności wątroby, w tym zespole Gilberta (rodzinnej hiperbilirubinemii),
- w umiarkowanym i ciężkim zaburzeniu czynności nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2),
- przy niedobrze dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD), może prowadzić do anemii hemolitycznej,
- w przewlekłej chorobie alkoholowej,
- u pacjentów przewlekle niedożywionych (z niskimi rezerwami glutationu w wątrobie), z anoreksją, bulimią, kacheksją lub stosujących głodówkę,
- w odwodnieniu organizmu,
- w przypadku oligemii.

Paracetamol może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą być śmiertelne. Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i zaprzestaniu stosowania leku w przypadku wystąpienia wysypki skórnej lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

Nie zaleca się spożywania alkoholu podczas leczenia.

Podczas długotrwałego (powyżej 3 miesięcy) stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z przewlekłym bólem głowy, przy stosowaniu co dwa dni lub częściej, może dojść do rozwoju lub nasilenia bólu głowy. Bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (ang. *Medication-Overuse Headache*, MOH) nie należy leczyć przez zwiększanie dawki. W takich przypadkach, w porozumieniu z lekarzem, należy zaprzestać stosowania leków przeciwbólowych.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem

w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
Produkt zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt zawiera glukozę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt zawiera 0,5 mg alkoholu (etanol) w każdej tabletce musującej. Ilość alkoholu w tabletce tego leku jest równoważna małej ilości piwa lub wina (śladowe ilości). Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Benzoesan sodu zawarty w produkcie może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia), których matki stosowały produkt w okresie ciąży.

Produkt zawiera 385 mg sodu w jednej tabletce musującej, co odpowiada 19% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dawka dobowa tego produktu leczniczego pokrywa 152% zalecanego przez WHO dziennego spożycia sodu. Produkt leczniczy Efferalgan Codeine jest produktem o dużej zawartości sodu. Należy to szczególnie uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z małą zawartością sodu.

Produkt zawiera 300 mg sorbitolu i 5 mg fruktozy w każdej tabletce musującej. Nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną produktów leczniczych.

Produkt zawiera 30 mg aspartamu w każdej tabletce musującej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania). Nie należy podawać produktu Efferalgan Codeine pacjentom z fenyloketonurią.

Produkt zawiera śladowe ilości siarczynów. Lek rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z paracetamolem
- 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 (patrz punkt 4.3).
- 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: ziele dziurawca, 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.
- Jednoczesne stosowanie paracetamolu z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny w tym warfaryną może nieznacznie zmieniać wartość współczynnika INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstość monitorowania współczynnika INR w trakcie jednoczesnego stosowania, jak również przez tydzień po odstawieniu paracetamolu.
- Jednocześnie podana fenytoina może spowodować zmniejszenie skuteczności paracetamolu i zwiększenie ryzyka toksyczności dla wątroby. Pacjenci leczeni fenytoiną powinni unikać dużych i (lub) przewlekle stosowanych dawek paracetamolu. Pacjentów tych należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów hepatotoksyczności.
- Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania produktu z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.
- Substancje indukujące enzymy: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i substancji indukujących enzymy.
- Flukloksacylina: należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych
Paracetamol może wpływać na oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą fosforowolframową oraz oznaczenie stężenia glukozy we krwi metodą oksydazowo-peroksydazową.

Związane z kodeiną
- Inne produkty działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak barbiturany, anksjolityki i leki przeciwdepresyjne, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), benzodiazepiny oraz leki nasenne mogą nasilać depresyjne działanie kodeiny na ośrodkowy układ nerwowy. Inne produkty, metabolizowane przez CYP2D6 lub hamujące jego aktywność, takie jak SSRI (paroksetyna, fluoksetyna, bupropion i sertralina), neuroleptyki (chloropromazyna, haloperydol, lewomepromazyna, tiorydazyna) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, klomipramina, amitryptylina, nortryptylina), celekoksyb, chinidyna, deksametazon oraz ryfampicyna mogą zmniejszać przeciwbólowe działanie kodeiny.

Niezalecane połączenia
- Agoniści/ antagoniści opioidowi i częściowi agoniści opioidowi (buprenorfina, butorfanol, nalbufina, nalorfina, pentazocyna). Połączenie może spowodować zmniejszenie działania przeciwbólowego i wywołać objawy zespołu odstawiennego.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Efferalgan Codeine i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.
- 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.
- Nalmefen i 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 (alfentanyl, dekstromoramid, dekstropropoksyfen, dihydrokodeina, fentanyl, hydromofron, morfina, oksykodon, petydyna, fenoperydyna, remifentanyl, sufentanyl, tramadol) oraz pochodne morfiny o działaniu przeciwkaszlowym (dekstrometorfan, noskapina, folkodyna) i pochodne morfiny o działaniu hamującym odruch kaszlowy (kodeina, etylomorfina), 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

przeciwlękowe inne niż z grupy benzodiazepin (meprobamat), leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, mogące powodować senność (amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trymipramina) leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H_1 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 zwiększać hamowanie czynności jelit i prowadzić do niedrożności porażennej jelit.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność
Brak ostatecznych dowodów dotyczących zaburzeń płodności związanych ze stosowaniem kodeiny.
Brak dostępnych wystarczających danych, aby wskazać czy paracetamol ma wpływ na płodność.

Ciąża
Stosowanie produktu Efferalgan Codeine w czasie ciąży nie jest zalecane bez dokładnego rozważenia ryzyka, korzyści oraz zastosowania alternatywnej terapii.

Dane dotyczące paracetamolu
Duża ilość danych, dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero* są niejednoznaczne.
Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać jak najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Dane dotyczące kodeiny
Chociaż nie jest potwierdzone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych u ludzi wynikające ze stosowania kodeiny w czasie ciąży, nie można wykluczyć takiej zależności.
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, z objawami, takimi jak niepokój, nadmierny płacz, drżenia, wzmożone napięcie, szybkie oddychanie, gorączka, wymioty i biegunka.
Stosowanie kodeiny przez matkę w czasie ciąży może być związane z planowanym cięciem cesarskim, a stosowanie w trzecim trymestrze może wynikać ze zwiększonego ryzyka cięcia cesarskiego w trybie ostrym oraz krwotoku poporodowego.
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.

Karmienie piersią
Po podaniu doustnym paracetamol i kodeina przenikają do mleka ludzkiego w małych ilościach. Obserwowano występowanie wysypki u noworodków, które są karmione piersią.
U noworodków karmionych piersią, których matki bardzo szybko metabolizują kodeinę do morfiny, istnieje zwiększone ryzyko depresji oddechowej, bezdechu oraz śmierci, w porównaniu do noworodków karmionych piersią, których matki nie wykazują bardzo szybkiego metabolizmu.
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). W przypadku stosowania produktu w tym okresie należy zachować szczególną ostrożność.

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. Należy poinformować kobiety karmiące piersią o ryzyku i objawach toksyczności opioidów oraz ściśle monitorować zarówno niemowlę jak i kobietę karmiącą piersią. U kobiet, u których stwierdzono bardzo szybki metabolizm kodeiny zaleca się stosowanie alternatywnego leczenia przeciwbólowego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Efferalgan Codeine może zaburzać sprawność psychofizyczną, powodować senność lub zaburzenie funkcji poznawczych, związane z kodeiną. Dlatego podczas stosowania tego produktu nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Związane z paracetamolem
Częstość występowania działań niepożądanych określana jest następująco:
rzadko (>1/10 000, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	nieznana	trombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	reakcja anafilaktyczna (w tym obniżenie ciśnienia tętniczego krwi), wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia naczyniowe	rzadko	obniżenie ciśnienia krwi
Zaburzenia żołądka i jelit	nieznana	biegunka, bóle brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	pokrzywka, rumień, wysypka, plamica, ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, utrwalona wysypka polekowa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo rzadko	kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek
Badania diagnostyczne	nieznana	zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych
Zaburzenia serca	bardzo rzadko	częstoskurcz
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznana	kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nieznana	skurcz oskrzeli

Zgłaszane były bardzo rzadkie, wymagające odstawienia leczenia, przypadki reakcji nadwrażliwości: skurcz oskrzeli, nadmierne pocenie, duszność.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Związane z kodeiną
Kodeina stosowana w dawkach terapeutycznych może wywołać objawy niepożądane podobne do objawów obserwowanych podczas stosowania innych opioidów, 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).

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 (patrz także punkt 4.4).

Związane z produktem leczniczym
Częstość występowania poniższych działań niepożądanych określana jest jako częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: trombocytopenia.

Zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, złe samopoczucie, obrzęk.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: kolka żółciowa, zapalenie wątroby, zaburzenia czynności zwieracza Oddiego.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy.

Badania diagnostyczne: zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych - AlAT i AspAT, zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy, wzrost wartości INR.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rabdomioliza.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, drgawki kloniczne mięśni, parestezja, senność, omdlenia, drżenie.

Zaburzenia psychiczne: stan splątania, nadużywanie leków (patrz punkt 4.4), lekozależność (patrz punkt 4.4), zespół odstawienia leku, halucynacje. Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego po nagłym przerwaniu leczenia, które można zaobserwować u pacjentów i noworodków matek przyjmujących lek z kodeiną w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: niewydolność nerek, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, depresja ośrodków oddechowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rumień, świąd, wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie.

Uzależnienie od leków
Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Efferalgan Codeine może prowadzić do uzależnienia, nawet gdy produkt jest stosowany w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie paracetamolu
Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby (obejmującego nagłe 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, 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
Przedawkowanie produktu może spowodować w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawy, takie jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, bladość, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna rozwijać się uszkodzenie wątroby, objawiające się

rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Przedawkowanie po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5 g lub więcej w przypadku osób dorosłych lub 140 mg/kg masy ciała u dzieci, powoduje cytolityczne zapalenie wątroby, mogące spowodować pełną i nieodwracalną martwicę, objawiającą się niewydolnością wątroby, kwasicą metaboliczną (która w niektórych przypadkach może pochodzić z kwasu mlekowego lub kwasu piroglutaminowego) i encefalopatią wątrobową, która może doprowadzić do śpiączki lub śmierci.

Jednocześnie w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu, obserwuje się zwiększone poziomy enzymów wątrobowych (transaminaz AspAT i AlAT), dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny, przy zmniejszonych poziomach protrombiny. Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj po 1-2 dniach od podania produktu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach.

Po przedawkowaniu paracetamolu obserwowano następujące zdarzenia:
- ostra niewydolność nerek,
- rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe,
- rzadkie przypadki ostrego zapalenia trzustki.

Sposób postępowania przy przedawkowaniu
Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Zaleca się podanie 60-100 g węgla aktywnego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Należy je wykonać przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej, ale nie wcześniej niż 4 godziny po przyjęciu paracetamolu. 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: należy podać co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną (podawaną dożylnie lub doustnie w ciągu 8 godzin po przyjęciu produktu) i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie także i po 24 godzinach.

W razie potrzeby należy wdrożyć leczenie objawowe.

Na początku leczenia należy przeprowadzić próby wątrobowe i powtarzać je co 24 godziny.
W większości przypadków poziomy transaminaz wracają do normy po upływie 1-2 tygodni z pełnym przywróceniem pierwotnej czynności wątroby. Jednakże w bardzo ciężkich przypadkach może być konieczne przeszczepienie wątroby.

Przedawkowanie kodeiny
Maksymalna dawka opioidów jest uzależniona od zmienności osobniczej.

Objawy
U dorosłych: ostre zahamowanie ośrodka oddechowego, od zmniejszenia czynności oddechowej do bezdechu (sinica, zahamowanie czynności oddechowej, spłycenie oddechu), nadmierne uspokojenie (od stuporu do śpiączki) oraz zwężenie źrenic są głównymi objawami przedawkowania kodeiny i innych opioidów. Mogą wystąpić także inne objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym, takie jak ból głowy, wymioty, zatrzymanie moczu, spowolnienie pracy jelit, bradykardia i obniżenie ciśnienia tętniczego. Ponadto może dojść do zwolnienia czynności serca, może pojawić się senność, wysypka, wymioty, świąd skóry, niezborność ruchów, obrzęk płuc (rzadziej), przerwy w oddychaniu, drgawki, objawy uwalniania histaminy: zaczerwienienie i obrzęk twarzy, pokrzywka, zapaść, zatrzymanie moczu.

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 i inne leczenie objawowe, oraz podać odtrutkę - nalokson.
W stosunku do czynnych metabolitów kodeiny nalokson ma krótki okres półtrwania w osoczu. Aby osiągnąć pełne odwrócenie depresji oddechowej indukowanej działaniem opioidów, podanie naloksonu musi zostać powtórzone jako bolus lub drogą infuzji dożylnej, w zależności od stopnia przedawkowania oraz stężenia morfiny w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium. Kodeina, produkty złożone.
Kod ATC: N02AJ06

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. Działa poprzez receptory opioidowe μ, choć 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 nocyceptywnego. Połączenie paracetamolu i fosforanu kodeiny powoduje dłuższe i silniejsze działanie przeciwbólowe w porównaniu z działaniem każdego składnika oddzielnie.
Kodeina wykazuje także działanie przeciwkaszlowe.

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 to sprzęganie paracetamolu z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym. Inny szlak metaboliczny, katalizowany przez cytochrom P 450 prowadzi do powstawania toksycznego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoiminy), który podczas stosowania zalecanych dawek ulega szybkiej detoksykacji poprzez

zredukowany glutation i wydaleniu z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. 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. U dorosłych, 90% przyjętej dawki ulega wydaleniu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonych glukuronianów (60 - 80%) oraz siarczanów (20 - 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydala się w niezmienionej. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

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 godziny. 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.

Zmienność patofizjologiczna

Osoby w podeszłym wieku: zdolność procesu sprzęgania nie ulega zmianie, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania paracetamolu. Z uwagi na fakt, że pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na opioidy przeciwbólowe, zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowych.

Zaburzenia czynności nerek: w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 10 do 30 ml/min), okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony. Wydalanie paracetamolu w postaci sprzężonych glukuronianów i siarczanów u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek przebiega wolniej niż u zdrowych pacjentów. W rezultacie zaburzenia czynności nerek dochodzi do zmniejszenia klirensu kodeiny, co może prowadzić do kumulacji toksycznych metabolitów. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności nerek zaleca się zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami (6 lub 8 godzin w zależności od klirensu kreatyniny, patrz też punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: zaleca się ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwwskazane jest stosowanie paracetamolu w przypadku stwierdzonej czynnej niewyrównanej choroby wątroby, a szczególnie alkoholowego zapalenia wątroby, kiedy CYP2E1 ulega indukcji, powoduje zwiększenie powstawania hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach prowadzonych na szczurach i myszach oceniano efekt działania paracetamolu podawanego w stężeniu 0, 600, 3000 oraz 6000 ppm przez 2 lata. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania paracetamolu na szczury, osobniki męskie, ani na myszy, osobniki męskie i żeńskie. Niejednoznaczne oznaki działania rakotwórczego zanotowano u osobników żeńskich szczurów, w oparciu o zwiększone występowanie białaczki z komórek jednojądrzastych.

Porównawcze dane literaturowe dotyczące genotoksyczności oraz działania rakotwórczego paracetamolu pokazały, że efekty genotoksyczne pojawiają się tylko w przypadku stosowania dawek powyżej zalecanych limitów i objawiają się poważnym toksycznym działaniem na wątrobę oraz szpik kostny. Poziom progowy dla działania genotoksycznego nie został osiągnięty przy stosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu, Badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego przy

stosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby. Rakotwórcze działanie paracetamolu było obserwowane jedynie w starszych badaniach przy podawaniu bardzo wysokich, cytotoksycznych dawek.

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

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

Wodorowęglan sodu, bezwodny węglan sodu, bezwodny kwas cytrynowy, sorbitol (E420), sodu dokuzynian, benzoesan sodu (E211), powidon, aspartam (E951), naturalny aromat grejpfrutowy.

Naturalny aromat grejpfrutowy: substancje aromatyczne: olejki eteryczne z grejpfruta, soki z: cytryny, pomarańczy, miąższu pomarańczy, miąższu grejpfruta, guma akacjowa (E 414), maltodekstryna (źródło glukozy, fruktozy, sacharozy), etanol, butylohydroksyanizol (E 320), siarczyny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC, w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 tuby z polipropylenu zamykane korkiem z LDPE z pochłaniaczem wilgoci, zawierające po 8 tabletek musujących, w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6780

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.1996 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO