

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Algocalm, 500 mg/30 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg paratsetamooli ja 30 mg kodeiinfosfaathemihüdraati.

INN: *Paracetamolum, Codeinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett

Valkjad piklikud kaksikkumerad tabletid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Mõõdukas kuni tugev valu.

*12...18-aastased noorukid*

Algocalm on kodeiini sisalduse tõttu näidustatud üle 12-aastastele patsientidele ägeda mõõduka valu raviks, mida teised analgeetikumid, nt paratsetamool või ibuprofeen (üksi) eeldatavasti ei leevenda.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Täiskasvanud

Täiskasvanud võivad ühekordse annusena võtta 1...2 tabletti korraga kuni 4 korda ööpäevas, üksikannuste manustamise vahele peab jääma mitte vähem kui 6 tundi. Annus sõltub kehakaalust ning üksikannusena tohivad 2 tabletti võtta ainult üle 60 kg kaaluvad patsiendid.

Ööpäevane maksimaalne annus on 8 tabletti (4 g paratsetamooli pluss 240 mg kodeiinfosfaati) ning seda ei tohi ületada.

##### Eakad

Sama annustamine nagu täiskasvanutele, kuid võib olla vajadus annuse vähendamiseks (vt lõik 4.4).

##### Lapsed

*12...18-aastased lapsed:*

12...18-aastased lapsed võivad võtta 1...2 tabletti Algocalm'i kuni 4 korda ööpäevas, üksikannuste vaheliste intervallidega mitte alla 6 tunni. Annus sõltub kehakaalust (10...15 mg/kg paratsetamooli ja 0,5...1 mg/kg kodeiini), üksikannusena tohivad 2 tabletti võtta ainult üle 60 kg kaaluvad patsiendid.

Ööpäevane maksimaalne annus on 8 tabletti (4 g paratsetamooli pluss 240 mg kodeiinfosfaati) ning seda ei tohi ületada.

*Alla 12-aastased lapsed:*

Kodeiini ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel, kuna kodeiinist morfiiniks muutuva ja etteaimamatu metabolismi tõttu esineb risk opiaadimürgituse tekkeks (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Maksa- või neerukahjustus

Maksa- või neerufunktsioonihäire korral tuleb annust vähendada või üksikannuste vahelist intervalli pikendada.

Neerufunktsioonihäire korral tohib võtta mitte rohkem kui üks tablett korraga ja vähemalt 6...8-tunniste intervallidega.

Ravi kestvus kõikidel patsientidel peab piirduma 3 päevaga ning kui efektiivset valuleevendust ei ole saavutatud, on patsientidel/hooldajatel soovitatav pöörduda nõu saamiseks arsti poole.

#### Manustamisviis

Tabletid tuleb tervelt alla neelata, ilma närimata ja juua peale piisavas koguses vedelikku.

Ravimi võtmine pärast sööki pikendab toimeaja algust.

### **4.3 Vastunäidustused**

- ülitundlikkus parasetamooli, kodeiini (või muude opioidide) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- äge maksapuudulikkus, raske maksafunktsioonihäire;
- hingamisdepressioon või -puudulikkus, äge astma;
- peatraumad, koljusisese rõhu tõus;
- pärast sapiteede operatsiooni;
- paralüütiline iileus;
- koos MAO inhibiitoritega või 14 päeva jooksul pärast nendega ravi lõpetamist (vt lõik 4.5);
- kõikidel lastel (0...18-aastased), kes lähevad uneapnoe sündroomi tõttu kurgumandli- ja/või adenoidi operatsioonile, sest esineb risk tõsiste ja eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.4);
- rinnaga toitvad naised (vt lõik 4.6);
- teadaolevalt ülikiired CYP2D6 metaboliseerijad;
- sünnituse eelse seisundi või enneaegse sünnituse korral.

Komatooses seisundis patsiente ei tohi opioididega ravida.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Seda kombinatsiooni ei tohi kasutada:

- ägeda maksahaiguse korral;
- raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 10 ml/min);
- alkoholismi (sh alkoholist hiljutine loobumine) ja narkootikumide või psühhotroopsete ainete kuritarvitamise korral;
- opioidsõltuvuse korral;
- teadvushäirete korral;
- koos teiste maksafunktsiooni mõjutavate ravimitega.

Algocalm'i tohib kasutada ainult pärast hoolikat kasu-riski hindamist juhul, kui patsiendil on:

- hingamisfunktsiooni kahjustus (emfüseemi, küfoskolioosi, tugeva ülekaalulisuse tõttu) ja krooniline obstruktiivne hingamisteede haigus.

Järgmistel juhtudel tuleb annuseid vähendada või annustevahelist intervalli pikendada:

- maksafunktsioonihäired (nt krooniline maksahaigus, pikaajaline alkoholi tarvitamine). Teatud tingimustel võib Gilbert'i sündroomiga patsientidel parasetamooli metabolism väheneda. Sellisel juhul tuleb annust vähendada.
- neerufunktsioonihäired ja dialüüsipatsiendid.

Ettevaatusega tuleb ravimit manustada patsientidele, kellel on:

- kerge või mõõdukas hepatotsellulaarne puudulikkus või Gilbert'i sündroom;
- hemolüütiline aneemia;
- glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaegus;
- hüповoleemia;
- südamearütmia või südamefunktsiooni häired;
- *myasthenia gravis*;
- „äge“ kõht;
- sapikivid ja krooniline kõhukinnisus;
- kelle seisund võib opioidide manustamisel halveneda, eriti eakad, kes võivad opioidide tsentraalsete ja seedetrakti toimete suhtes olla tundlikumad;
- samaaegne ravi KNS depressantidega;
- eesnäärme hüpertroofia või eesnäärme healoomuline hüperplaasia;
- põletikulised või obstruktiivsed sooltehaigused (nt krooniline haavandiline koliit);
- glutatiooni madal tase;
- ureetra stenoos;
- neerupealiste puudulikkus (Addisoni tõbi);
- hüpotüreoidism;
- hulgiskleroos.

Tuginedes parasetamooli kasutamise turuletulekujärgsetele kogemustele, on teada, et hepatotoksilisus võib tekkida isegi terapeutiliste annuste kasutamisel ja võttes 4 g ööpäevas (maksimaalne terapeutiline annus) või pärast lühiajalist ravi ning ilma eelnevate maksafunktsioonihäire nähtudeta patsientidel. Maksakahjustuse risk suureneb, kui samal ajal kasutatakse alkoholi, maksaensüümide indutseerijaid või teisi maksatoksilisi aineid (vt lõik 4.5).

Pikaajaline alkoholi tarbimine suurendab parasetamooli hepatotoksilisuse riski märgatavalt, suurimat riski on täheldatud kroonilistel alkohoolikutel, kellel on olnud lühiajaline abstinentsiperiood (12 tundi). Alkoholi tarbimine on Algocalm-ravi ajal keelatud.

Maksafunktsioonihäirega ja pikaajalist (üle 10 päeva) parasetamooli suurte annustega ravi saavatele patsientidele on soovitatav regulaarne maksafunktsiooni jälgimine. Pärast pikaajalist ravi tuleb jälgida ka verenäite ja neerufunktsiooni.

Patsiente tuleb hoiatada, et samal ajal ei tohi kasutada teisi parasetamooli ja kodeiini sisaldavaid ravimeid.

Ettevaatus on vajalik kaasuva tundlikkuse puhul atsetüülsalitsüülhappele ja/või teistele mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele (MSPVA-d).

Kui parasetamooli manustatakse samaaegselt flukloksatsilliiniga, on soovitatav rakendada ettevaatust seoses suurenenud riskiga kõrge anioonide vahedega metaboolse atsidoosi (*high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) tekkeks, eriti patsientidel, kellel esineb raske neerukahjustus, sepsis, alatoitumus ja teised glutatioonipuudulikkuse põhjused (nt krooniline alkoholism), samuti nendel, kes kasutavad parasetamooli maksimaalseid ööpäevaseid annuseid. Soovitatav on rakendada hoolikat jälgimist, sh uriini 5-oksoprolüüni määramist

### Rasked naha kõrvaltoimed

Seoses parasetamooli kasutamisega on teatatud eluohtlikest nahareaktsioonidest, nt Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermise nekrolüüs (TEN). Patsientidele tuleb soovitada hoolikalt jälgida nahareaktsioonide teket. Kui tekivad SJS ja TEN nähud või sümptomid (nt progresseeruv nahalööve sageli koos villide või limaskestast kahjustusega), peab patsient koheselt lõpetama ravi ja võtma arstiga ühendust.

Loomkatsetes on parasetamooli suurte annuste kasutamisel ilmnenud munandite atroofiat ja spermatogeneesi pärssimist. Seega tuleb fertiilsusprobleeme ravivatel meestel kaaluda ravi sobivust Algocalm'iga.

Analgeetikumide liigkasutamine peavalude või migreenide leevendamiseks, eriti suurtes annustes, võib tekitada peavalusid, mida ei tohi ravida ravimi annuste edasise suurendamisega. Sellisel juhul ei tohi analgeetikumide kasutamist jätkata ilma arsti vastava soovituseta.

Ravi ajal suukaudsete antikoagulantidega ja pikaajalise ravi vajadusel parasetamooli suurte annustega, eriti manustamisel koos kodeiini või dekstropropoksüfeeniga, on vajalik protrombiini aja kontrollimine (vt lõik 4.5).

### CYP2D6 metabolism

Kodeiin metaboliseeritakse maksaensüüm CYP2D6 abil aktiivseks metaboliidiks, morfiiniks. Kui patsiendil on selle ensüümi defitsiit või täielik puudumine, ei saavutata piisavat valuvaigistavat toimet. Valgenahalisest elanikkonnast võib see puudujääk esineda hinnanguliselt kuni 7%. Kuid kui patsient on ülemäärane või ülikiire metaboliseerija, esineb risk opioidimürgistuse kõrvaltoimete tekkeks ja seda isegi terapeutilistel annustel. Sellistel patsientidel muudetakse kodeiin kiiresti morfiiniks, mille tulemuseks on eeldatavast kõrgem morfiinitase vereseerumis.

Opioidimürgistuse üldised sümptomid on: segasus, unisus, pindmine hingamine, väikesed pupillid, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus ja söögiisu kadumine. Rasketel juhtudel võivad kaasneda tsirkulatoorse- ja hingamisdepressiooni sümptomid, mis võivad olla eluohtlikud ja väga harvadel juhtudel surmaga lõppevad.

Ülikiirete metaboliseerijate osakaalu hinnang erinevates populatsioonides on kokku võetud allpool:

<b>Populatsioon</b>	<b>Osakaal (%)</b>
Aafriklased/Etiooplased	29
Afro-ameeriklased	3,4...6,5
Asiaadid	1,2...2
Valgenahalised	3,6...6,5
Kreeklased	6
Ungarlased	1,9
Põhja-Eurooplased	1%...2%

### Sedatiivsete ravimite, nt bensodiasepiinid või sellesarnased ained, kooskasutamisest tulenevad riskid

Sedatiivsete ravimite, nt bensodiasepiinid või sellesarnased ained, ja Algocalm'i kooskasutamine võib kaasa tuua sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja lõppeda surmaga. Nende riskide tõttu tuleb selliste sedatiivsete ravimite koosmääramine jätta nende patsientidele jaoks, kellel muid ravivõimalusi ei saa kasutada. Kui otsus on tehtud määrata raviks Algocalm'i koos sedatiivsete ravimitega, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ning ravi aeg peab olema võimalikult lühike.

Patsiente tuleb jälgida hoolikalt respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni ilmingute suhtes. Sellega seoses on kindlasti soovitatav teavitada nii patsiente kui nende hooldajaid, et nad oskaksid neid sümptome märgata (vt lõik 4.5).

### Opioidide ja alkoholi kooskasutamisest tulenevad riskid

Opioidide, sh kodeiini kasutamine koos alkoholiga võib kaasa tuua sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja lõppeda surmaga. Samaaegne kasutamine koos alkoholiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### Operatsioonijärgne kasutamine lastel

Avaldatud kirjanduses on olnud teateid, et lastel põhjustab uneapnoest tingitud kurgumandli- ja/või adenoidi operatsiooni järgselt manustatav kodeiin harvaesinevaid kuid eluohtlikke kõrvaltoimeid, sh surma (vt ka lõik 4.3). Kõik lapsed said kodeiini annustes, mis jäid sobivasse annustamisvahemikku, kuigi oli tõendeid, et need lapsed olid kodeiini morfiiniks töötlemisel kas ülikiired või ülemääraseid metaboliseerijad.

### Hingamisfunktsiooni häirega lapsed

Kodeiini ei soovitata kasutada lastel, kellel võib hingamisfunktsioon olla pärssitud, sh neuromuskulaarsed häired, rasked südame- või hingamiseseisundid, ülemiste hingamisteede või kopsu infektsioonid, hulgitrauma või ulatuslikud kirurgilised protseduurid. Need faktorid võivad morfiinimürgistuse sümptomeid halvendada.

Kodeiini kasutamine suurtes annustes ja pikka aega võib põhjustada sõltuvust.

Kodeiinil on sõltuvust tekitavad omadused. Tolerantsus, psühholoogiline ja füüsiline sõltuvus tekivad suurte annuste pikaajalisel kasutamisel ning ravimi järsul ärajätmisel esinevad ärajätunähud. Esineb ristuv tolerantsus teiste opiaatidega. Olemasoleva opiaatsõltuvusega (sealhulgas remissiooni korral) patsientidel võib oodata kiireid retsidiive.

Manustamine tuleb lõpetada järk-järgult pikaajalise ravi korral.

Teatatud on kodeiini kuritarvitamisest, sealhulgas lastel ja noorukitel. Mõnede ravimi kuritarvitajate kohta on teateid, et nende anamneesis on narkootikumide ja/või alkoholi kuritarvitamist ja/või psühhiaatrilisi häireid.

Ettevaatus on eriti soovitatav laste, noorukite, noorte täiskasvanute ja patsientide puhul, kellel on anamneesis narkootikumide ja/või alkoholi kuritarvitamine.

Ravi järsul katkestamisel pärast analgeetikumi pikaajalist suurtes annustes kasutamist raviskeemile mittevastavates annustes on teatatud peavalu ja ka väsimuse, lihasvalu, närvilisuse ja vegetatiivsete nähtude tekkest. Need nähud kaovad mitu päeva pärast ravi katkestamist ning sinnani ei tohi analgeetikume uuesti võtta ning ravi ilma arstiga konsulteerimata uuesti alustada.

Ettevaatusega tuleb ravida patsiente, kellel on olnud koletsüstektoomia. Oddi sfinkteri spasmid võivad põhjustada sümptomeid, mis sarnanevad müokardi infarktiga või intensiivistada sümptome pankreatiiti põdevatel patsientidel.

Ettevaatusega kasutada krambihäiretega patsientidel.

### Eakad

Eakad inimesed võivad olla tundlikumad selle ravimi toimete, eriti hingamise depressiooni suhtes; nad on vastuvõtlikumad ka hüpertroofia, eesnäärme obstruktsiooni ja vanusega seotud neerukahjustuse tekkele ning neil on suurem tõenäosus kõrvaltoimena opiaatidest tingitud kusepeetuse tekkeks.

### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Paratsetamool

Paratsetamooli toksilisuse risk või suurenda patsientidel, kes saavad ravi teiste potentsiaalselt heptotoksiliste ravimitega või ravimid, mis indutseerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme, nt teatud uinutid ja anti epileptilised ained (nt glutetimiid, fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, topiramaat), barbituraadid, MAO inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid, naistepuna (*Hypericum perforatum*) ja rifampitsiin, võivad suurendada paratsetamooli toksilisust ning põhjustada maksakahjustust. Sama kehtib alkoholi kuritarvitamise kohta. Metabolismi kiirenemine tekitab paratsetamooli heptotoksilise oksüdatiivse metaboliidi moodustumise suurenemise. Kui ületatakse selle metaboliidi normaalse seondumise võime glutatiooniga, tekib maksatoksilisus.

Kui paratsetamooli kasutatakse samaaegselt koos flukloksatsilliiniga, tuleb rakendada ettevaatust, sest samaaegset kasutamist on seostatud kõrge anioonide vahedega metaboolse atsidoosiga, eriti riskiteguritega patsientidel (vt lõik 4.4).

Paratsetamooli imendumist võivad kiirendada metoklopramiid või domperidoon.

Kelaativad vaigud (nt kolestüramiin) võivad vähendada paratsetamooli imendumist seedetraktist ja koosmanustamisel potentsiaalselt vähendada selle toimet. Üldiselt tuleb vaigu ja paratsetamooli võtmise vahele jätta vähemalt 2-tunnine intervall, kui võimalik.

Kasutamisel koos klooramfenikooliga võib selle eritumine märgatavalt aeglustuda, millega seonduv suurenenud toksilisus.

Paratsetamool võib suurendada verejooksu riski varfariini ja teisi K-vitamiini antagonistide võtvatel patsientidel. Paratsetamooli ja K-vitamiini antagonistide võtvaid patsiente tuleb hütüümise ja veritsuse komplikatsioonide suhtes jälgida.

Paratsetamooli ja zidovudiini koosmanustamisel on täheldatud suurenenud kalduvust neutropeenia ja heptotoksilisuse tekkeks. Seetõttu tohib seda ravimit koos zidovudiiniga kasutada ainult pärast hoolikat ravi kasu/riski suhte hindamist.

Paratsetamooli ja lamotrigiini koosmanustamisel on teatatud lamotrigiini toime vähenemisest, sest tema maksa kliirens kiireneb.

Paratsetamooli ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (peamiselt atsetüültsüülhappe) pikaajaline kooskasutamine suurtes annustes suurendab analgeetilise nefropaatia ja teiste renaalsete kõrvaltoimete tekke riski.

Samaaegne manustamine mao tühjenemist aeglustavate ravimite või muude ainetega, nt propanteliin, võib aeglustada imendumist ning lükata edasi paratsetamooli toimeaja algust.

Suukaudsed kontratseptiivid võivad kiirendada paratsetamooli kliirensit.

### Kodeiin

Manustamine koos monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (nt tranüültsüpromiin) võib potentseerida kesknärvisüsteemi toimeid ja teisi ettearvamatut raskusega kõrvaltoimeid (nt hüpertensiivse kriisi risk). Algocalm on vastunäidustatud samaaegselt MAO-inhibiitorravi saavatele või viimase kahe nädala jooksul MAO-inhibiitoritega ravi lõpetanud patsientidele (vt lõik 4.3).

Kasutamisel koos teiste KNS pärssivate ravimitega (nt sedatiivsed ravimid või uinutid, osaliselt ka teised analgeetikumid, antihistamiinikumid, neuroleptikumid, antidepressandid, nagu tritsüklilised antidepressandid, nt imipramiin, amitriptüliin; ärevusevastased ravimid, antihüpertensiivsed ravimid või köhapärssijad), on teatatud sedatiivsete toimete süvenemisest või hingamise pärssimisest.

#### *Sedatiivsed ravimid, nt bensodiasepiinid või sellesarnased ained*

Aditiivse toime tõttu KNS-le suurendab opioidide kasutamine koos sedatiivsete ravimitega, nt bensodiasepiinid või sellesarnased ained, riski sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surma tekkeks. Samaaegsel kasutamisel tuleb piirata nii annust kui ravi kestvust (vt lõik 4.4).

#### *Alkohol ja opioidid*

Aditiivse toime tõttu KNS-le suurendab alkoholi ja opioidide kooskasutamine riski sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surma tekkeks. Samaaegne kasutamine koos alkoholiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Kodeiini kasutamist koos rögalahustitega tuleb vältida, sest kodeiin võib pärssida kõharefleksi.

#### *Peristaltikat pärssivad kõhulahtisuse vastased ravimid*

Kodeiini kasutamine koos peristaltikat pärssivate kõhulahtisuse vastaste ravimitega võib suurendada raske kõhukinnisuse ja KNS depressiooni tekke riski.

#### *Morfíini agonistid-antagonistid*

Kodeiini kasutamine koos osaliste agonistide (nt buprenorfiin) või antagonistidega (nt naltreksoon) võib vähendada või edasi lükata kodeiini toimet.

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Inimestel ei ole paratsetamooli ja kodeiini kombinatsiooni ohutust raseduse ajal näidatud. Sellest seisukohast puuduvad ka loomkatsete tulemused.

Paratsetamool ja kodeiin läbivad platsentaarbarjääri.

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid näitab, et paratsetamooli kasutamisel ei esine väärenguid ega kahjulikke toimeid lootele/vastsündinule. Närvisüsteemi arengu epidemioloogilised uuringud emakasiseselt paratsetamooliga kokku puutunud lastega näitavad ebaselgeid tulemusi. Paratsetamooli võib kasutada raseduse ajal, kui see on kliiniliselt vajalik, kuid seda tuleb teha kasutades väikseimat toimivat annust lühima vajaliku aja jooksul ning võimalikult pikkade manustamisintervallidega.

Emalapse paaridel läbiviidud uuringud ei näidanud mingit võimalikku seost raseduse esimesel 3 kuni 4 kuul paratsetamooli kasutamise ja väärengute vahel.

Inimesel kasutatuna on kindlaks tehtud seos hingamisteede väärengu ja kodeiini kasutamise vahel raseduse esimese 3 kuu jooksul.

Kodeiin võib põhjustada hingamise depressiooni ja ärajätusündroomi vastsündinutel, kelle emad on kolmanda trimestri ajal kasutanud kodeiini.

Ettevaatusabinõuna tuleb Algocalm'i manustamisest raseduse kolmanda trimestri ja sünnituse ajal hoiduda.

Algocalm'i tohib raseduse ajal kasutada ainult meditsiinilise järelevalve tingimustes kui ravist saadav kasu kaalub üles kaasuva riski lootele.

Manustamisel raseduse ajal tuleb arvestada kodeiini morfinomimeetiliste toimetega.

### Imetamine

Algoalm on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Parasetamooli üksi võib imetamise ajal soovitatud annustes kasutada. Rinnaga toidetavad imikud saavad rinnapiimaga ainult väga väikese koguse ravimit. Praeguseks on teada ainult üks kõrvaltoime juhtum, kus rinnaga toidetav imik sai nahalööbe.

Kodeiini ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Kodeiin ja selle aktiivne metaboliit võivad tavalistes raviannustes esineda rinnapiimas väga väikeses koguses ja ei ole tõenäoline, et need tekitaksid imetatavale imikule kõrvaltoimeid. Kuid kodeiin metaboliseerub osaliselt tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6) kaudu, ja kui patsient on CYP2D6 ülikiire metaboliseerija, võib rinnapiimas esineda aktiivse metaboliidi, morfiini, kõrget taset ja väga harvadel juhtudel võivad nii emal kui rinnaga toidetaval imikul tagajärjeks olla opioidimürgistuse sümptomid. Eluohtlikke kõrvaltoimeid või vastsündinu/imiku surma võib esineda isegi terapeutiliste annuste kasutamisel.

Teada on üks rinnaga toidetava imiku surmaga lõppenud morfiinimürgistuse juhtum, kus mürgistus on tekkinud rinnapiima kaudu eritunud morfiinist, mille korral ema oli ülikiire metaboliseerija ja raviks kasutati 13 päeva jooksul kodeiini suuremat annust.

Vastsündinud, enneaegsed ja nõrga tervisega imikud võivad olla rohkem tundlikud ning suurte annuste kasutamisel on teatatud apnoe ja hingamise depressiooni esinemisest.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Algoalm võib põhjustada uimasust, visumotoorse koordineerimise häireid ja nägemisteravuse langust, mis mõjutab vaimset ja/või füüsilist võimekust, mida vajatakse potentsiaalselt ohtlike tegevuste sooritamiseks, nt autojuhtimine või masinate käsitlemine. Eriti kehtib see koosmanustamisel alkoholi või tsentraalselt toimivate ravimitega.

Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot või käsitseda masinaid, kui nad tunnevad väsimust, kuni on võimalik tõestada, et need tegevused ei ole enam mõjutatud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Parasetamooli ja kodeiini kombinatsiooni sisaldavad ravimid võivad põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid [jagatuna MedDRA esinemissageduste järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)]:

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Allergiline trombotsütopeenia, leukotsütopeenia, agranulotsütoos, pantsütopeenia (üksikjuhud)
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt Quincke ödeem, düspnoe, profuusne higistamine, iiveldus, vererõhu langus kuni šokini (üksikjuhud)
Psühhiaatrilised häired	Teadmata	Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Väsimus, pearinglus, kerge peavalu
	Aeg-ajalt	Unehäired



	Väga harv	Hingamisfunktsiooni pärssumine (kas suurte annuste korral või suurenenud koljusisese rõhu või peatraumaga patsientidel), eufooria/düsfooria (suurte annuste korral), visuaalse motoorse koordinatsiooni ja nägemisteravuse häired (suurte annuste korral või eriti tundlikel patsientidel)
	Teadmata	Krambihood, sedatsioon, unisus
Silma kahjustused	Harv	Nägemishäired/mioos (suurte annuste korral)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv	Tinnitus
Vaskulaarsed häired	Sage	Vererõhu langus, minestamine (suurte annuste korral)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Düspnoe
	Väga harv	Bronhospasm (analgeetikum-astma), kopsuturse (suurte annuste korral, eriti kopsufunktsiooni häirega isikutel)
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine (eriti ravi alguses), kõhukinnisus
	Harv	Suukuivus
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Tsütolüütiline hepatiit, millest võib kujuneda äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Pruuritus, erüteem, nõgestõbi (urtikaaria)
	Harv	Allergiline eksanteem
	Väga harv	Väga harvadel juhtudel on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, nagu toksiline epidermise nekrolüüs (TEN), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, fikseerunud ravimlööve (vt lõik 4.4)
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata	Kusepeetus

#### Tähelepanu

Suurte annuste korduval kasutamisel võib tekkida sõltuvus.

#### Hoiatus

Patsiente tuleb teavitada, et nad lõpetaksid ravimi võtmise esimeste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel ning pöörduksid kohe arsti poole.

Soovitatud annuste kasutamisel ei ole teada toimeid, mis esineksid kombinatsiooni kasutamisel enam kui toimeainete eraldi kasutamisel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Paratsetamooli ja kodeiini kombinatsiooni üleannustamise nähud ja ravi vastavad üksikkomponentide ühistele nähtudele ja ravile.

#### Paratsetamool

Eakad, väikelapsed, maksahaigustega patsiendid, kroonilised alkohoolikud või krooniliselt alatoitunud isikud, aga ka ensüüme indutseerivate ravimitega ravitavad patsiendid on suurema intoksikatsiooni riskiga, sh letaalse lõppega juhud.

### *Sümptomid*

Pärast paratsetamooli suurte annuste sissevõtmist avalduvad mürgistusnähud teatud latentsiga, 24...48 tunni jooksul. Paratsetamooli üleannus võib põhjustada hepaatilist tsütolüüsi, mis võib tekitada hepatotsellulaarse puudulikkuse, seedetrakti verejooksu, metaboolse atsidoosi, entsefalopaatia, kooma ja surma. Sõltumata nendest häiretest võib see tekitada ka pankreatiiti, ägedat neerupuudulikkust ja pantsütopeeniat.

1. staadiumis (1. päeval) on paratsetamooli mürgistuse üldnähtudena teatud iiveldusest, oksendamisest, anoreksiast, kahvatusesest, kõhuvalust, higistamisest, unisusest ja üldisest halvast enesetundest, 2. staadiumis (2. päeval) võib isikute enesetunne paraneda, kuigi on teatud maksa suurenemisest, transaminaaside, laktaatdehüdrogenaasi ja bilirubiini väärtuste tõusust, tromboplastiini aja pikenedisest (Quick test väärtuste langus), uriinierituse vähenemisest; 3. staadiumis (3. päevast edasi) on esinenud transaminaaside kõrged väärtused, ikterus, hüübimishäired, hüopoglükeemia ja üleminek maksakooma staadiumisse.

### *Mürgistuse ravi*

- Vaatamata oluliste varaste sümptomite puudumisele tuleb patsiendid suunata kiiresti haiglasse, et saada viivitamatut arstiabi.
- Esimese 4 tunni jooksul on soovitatav rakendada üldisi meetmeid, nagu aktiveeritud söe manustamine, mao aspiratsioon ja maoloputus.
- Soovitatav on korduvalt määrata plasmas paratsetamooli sisaldust ja korrata ka maksa analüüse; Paratsetamooli plasmakontsentratsiooni tuleb määrata 4 tunni või enama aja möödumisel ravimi võtmisest (varasemad määramised ei ole usaldusväärsed).
- Paratsetamooli plasmakontsentratsiooni vähendamiseks võib sobida ka dialüüs.
- Tsütotoksilisi metaboliite võib siduda SH-grupi doonorite intravenoosne manustamine, nt merkaptamiin või N-atsetüültsüsteiin, võimalusel esimese 10 tunni jooksul pärast mürgistuse teket. Kuigi N-atsetüültsüsteiin on kõige efektiivsem, kui selle manustamisega alustatakse selle aja jooksul, võib sellel olla mõningane kaitsev toime ka manustatuna 48 tundi pärast ravimi sisse võtmist, sellisel juhul võetakse N-atsetüültsüsteiini kauem.

Paratsetamooli mürgistuse muud ravivõimalused põhinevad tavalistel intensiivravi meetmetel, sõltuvalt mürgistuse ulatusest, astmest ja sümptomaatikast.

Paratsetamooli kasutamine võib mõjutada kusihaape laboratoorset määramist fosfotungstikhappe meetodil ja vere glükoosi määramist glükoosi oksüdaasi ja peroksüdaasi meetodil.

### Kodeiin

#### *Sümptomid*

Tüüpiline sümptom kodeiini üleannustamise korral on väljendunud hingamisdepressioon. Nähud on üsna sarnased morfiinimürgistuse nähtudele ning neid iseloomustab alguses erutus, ärevus, unetus, millele järgneb teatud juhtudel uimasus, äärmine unisus kuni koomani; need on peamiselt seotud mioosi, sageli iivelduse, oksendamise, seedehäirete, krampide, peavalude, isutuse, kuse- ja roojapeetusega. On teatud veel tsüanoosi, hüpoksia, külma ja niiske naha tekkest, suukuivusest, ülitundlikkusreaktsioonidest, skeletilihaste toonuse kadumisest ja arefleksiast, mis progresseerub stuuporini, mõnikord ka bradükardiast, tahhükardiast, arütmiasest ja vererõhu langusest või muutustest, üksikjuhtudel on teatud tserebraalsetest spasmidest, seda peamiselt lastel.

Raske mürgistus võib tekitada apnoed, vereringe kollapsit, südameseiskust ja surma.

### *Mürgistuse ravi*

Üldiselt on ravi sümptomaatiline: taastada piisav hapnikuga varustus, tagades vabad hingamisteed ja kasutades kunstlikku hingamist.

Kodeiini annuste võtmisel üle 2 mg kg kehakaalu kohta ja kliiniliste sümptomite ilmnemisel tuleb jälgida hingamisfunktsioone ja eluliste näitajate kadumisel olla valmis elustamisele üleminekuks, kui nähud puuduvad vähemalt 5 tunni jooksul pärast mürgitust.

Kodeiini poolt pärsitud hingamisfunktsiooni saab taastada opioidantagonisti, nt naloksooni manustamisega (täiskasvanu annus: 0,4...2 mg intravenoosselt, vajadusel võib annust iga 2..3 minuti pärast korrata). Kodeiini toime kestab kauem kui naloksooni oma. Kui 10 mg naloksooni manustamine tulemust ei anna, tuleb kaaluda, kas üldse on tegemist opioidmürgistusega.

Kui naloksoon ei toimi, tuleb kasutada sümptomaatilisi meetmeid, eeskätt paigutada patsient stabiilsesse külili asendisse, viia kunstlikule hingamisele ja rakendada šokiravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: opioidide kombinatsioonid mitteopioidsete analgeetikumidega; kodeiin ja paratsetamool, ATC-kood: N02AJ06

Paratsetamool on analgeetilise ja antipüreetilise toimega aine. Toimemehhanism ei ole veel täpselt teada. On näidatud, et paratsetamool tekitab palju tugevama tsentraalsete prostaglandiinide sünteesi pärssimise võrreldes perifeersetega. Teine toimesuund kujutab endast endogeensete pürogeensete ainete toime mahasurumist hüpotaalamuse termoregulatsiooni keskuses, st tekib antipüreetiline toime.

Kodeiin on tsentraalse toimega nõrk valuvaigisti. Kodeiin avaldab toimet  $\mu$ -opioidretseptorite kaudu, kuigi tal on nendele retseptoritele madal afiinsus ning kodeiini valuvaigistav toime tekib muutumise tõttu morfiiniks. Kombineerituna teiste valuvaigistite, nt paratsetamooliga, on kodeiin osutunud efektiivseks ägeda nootsitseptiivse valu korral..

Paratsetamooli ja kodeiini kombinatsiooni on kliinilistes uuringutes võrreldud erinevate analgeetikumide ja platseeboga. Fikseeritud kombinatsioon oli statistiliselt märkimisväärselt efektiivsem kui platseebo. Mõnedes uuringutes on näidatud, et kombineeritud preparaadi toime on tugevam kui üksikkomponentide oma ja puudub võimalus üleannustamiseks.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Paratsetamool

Inimesel on paratsetamooli imendumine suukaudse manustamise järgselt kiire (0,5...1,5 tundi pärast manustamist tekib seerumikontsentratsiooni maksimum) ja täielik. Absoluutne biosaadavus on vahemikus 65...89 %. Esmasel maksapassaažil lammutatakse 20...40 %. Tühja kõhuga võtmisel on imendumine kiirem; kuid see ei mõjuta biosaadavust. Võtmisel koos toiduga langeb imendumiskiirus ning saavutatakse madalam kontsentratsioon vereplasmas. Seonduvus valkudega on väike, kuid see võib üleannuse korral suureneda – erandjuhtudel kuni 50 % ja enam. Ensümaatiline metabolism toimub peamiselt maksas, eeskätt läbi otsese konjugatsiooni glükuroon- ja väävelhappega (vastavalt 55 % ja 35 %). Tekib väheses koguses p-aminofenool ja N-hüdoksü-derivaate, mis muundatakse kudedele mittetoksilisteks kinoonimiinideks. Need seotakse annusest sõltuvalt glutatiooniga.

Metaboliidid erituvad neerude kaudu. Vähem kui 5 % annusest eritub muutumatul kujul. Kogukliirens on ligikaudu 350 ml/min. Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 1,5...2,5 tundi. Täielik elimineerumine toimub 24 tunni jooksul. Toime maksimum ja keskmine toimeaja pikkus (4...6 tundi) on korrelatsioonis plasmakontsentratsiooniga. Paratsetamool läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Ühekordne annus 650 mg tekitab piimas kontsentratsiooni 11 µg/ml. Üle 65-aastastel eakatel isikutel on täheldatud plasma kreatiniini kliirensi märkimisväärset langust.

### Kodeiin

Suukaudselt manustatud kodeiini imendumine on kiire. Bioloogiline poolväärtusaeg on suukaudsel manustamisel (võrreldes intramuskulaarselt manustatud annusega) ainult ligikaudu 54 % lähtuvalt märkimisväärsest esmasest maksapassaažist. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 1 tunni pärast. Seonduvus plasmavalkudega on 25...30 %.

Kodeiin tungib loote vereringesse. Imetavate emade rinnapiimas on pärast suurte annuste manustamist leitud kodeiini farmakoloogiliselt märkimisväärses kontsentratsioonis. Metabolism toimub maksas (isikutevaheline varieeruvus on üsna suur).

Kodeiin metaboliseerub peamiselt glükuroniseerumisel kodeiin-6-glükuroniidiks. Vähemtähtsad metabolismiteed on O-demetüleerumine morfiiniks, N-demetüleerumine norkodeiiniks ja pärast nii O- kui N-demetüleerumine normorfiiniks. Morfiin ja norkodeiin muunduvad edasi glükuro-konjugaatideks. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...5 tundi; neerupuudulikkuse korral pikeneb see 9...18 tunnini ning ka eakatel on see aeglasem. Muutumatu kodeiin (ligikaudu 10 % kodeiinist) ja selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga 48 tunni jooksul (84,4±15,9%). Kodeiini O-demetüleerumist morfiiniks katalüüsib tsütokroom P450 isoensüüm 2D6 (CYP2D6), millel esineb geneetilist polümorfismi, mis võib mõjutada kodeiini efektiivsust ja toksilisust. CYP2D6 geneetiline polümorfism tekitab ülikiirete, ekstsensivsete ja aeglaselt metaboliseerijate fenotüüpe.

### Eripopulatsioonid

#### *Aeglaste ja ülikiirete metaboliseerijate seos CYP2D6-ga*

Geneetilise eripära tõttu puudub ligikaudu 7 % valgenahalises populatsioonist toimiv CYP2D6 ensüümsüsteem ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nendel isikutel võib toime olla väiksem, sest neil ei teki morfiini. Ligikaudu 5,5 % valgenahalises populatsioonist on ülikiired metaboliseerijad. Ülikiiretel metaboliseerijatel on CYP2D6 kodeeritud geeni üks või mitu dublikaati ja seetõttu on neil CYP2D6 aktiivsus märkimisväärselt tõusnud. Nendel isikutel on morfiini plasmakontsentratsioon kõrgem ja sellega seoses ka suurem risk morfiiniga seotud kõrvaltoimete tekkeks (vt ka lõigud 4.4 ja 4.6). Sellega on isegi olulisem arvestada juba vähenenud neerufunktsiooniga patsientide korral, sest neil võib tagajärjeks olla aktiivse metaboliidi morfiin-6-glükuroniidi kontsentratsiooni suurenemine. Geneetilist varieeruvust CYP2D6 suhtes saab määrata genotüüpimise teel.

Paratsetamoolil ja kodeiinil on sarnane imendumiskiirus ja plasmakontsentratsiooni maksimum saabub korraga, enam-vähem sama kaua kestab toimeaeg, neil on erinev ja vastastikku täiendav toime mehhanism; bioloogilise muundumise astmed ei sega üksteist ning vastastikust elimineerumise inhibeerimist neerude kaudu ei toimu. Erinevates loomudelites on näidatud aditiivset analgeetilist toimet.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tavapäraseid paratsetamooli uuringuid, kasutades praegu kehtivaid reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse hindamise standardeid, ei ole saadaval.

Paratsetamool ja kodeiinfosfaat on hästituntud ühendid ja nende ohutusprofiil hästi dokumenteeritud. Prekliiniliste uuringute tulemused ei ole lisanud ravi seisukohast olulist infot.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos  
Preželatiniseeritud (maisi)tärklis  
Kroskarmelloosnaatrium  
Povidoon 30  
Steariinhape  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge läbipaistmatu PVC/PVDC/Alumiinium blister, karp.  
Pakendi suurus: 10, 20, 30, 60, 100 tabletti.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ZENTIVA, k.s.,  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

726010

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2022