

## 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*

Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab maksimaalselt 1,204 mg naatriumi. 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 kodeiifosfaati) 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 kodeiifosfaati) 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 paratsetamooli, kodeiini (või muude opioidide) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- äge maksapuudulikkus, raske maksafunktsioonihäire;
- hingamisdepressioon, 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.

Komatooses seisundis patsiente ei tohi opioididega ravida.

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

Seda kombinatsiooni ei tohi kasutada:

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

Järgmistel juhtudel tuleb annuseid vähendada või annustevahelist intervalli pikendada:

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

Ettevaatusega tuleb ravimit manustada patsientidele, kellel on:

- hemolüütiline aneemia;
- glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaegus;
- hüpovoleemia;
- südamearütmia;
- *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 healoomuline suurenemine;
- põletikulised või obstruktiivsed sooltehaigused.

Tuginedes paratsetamooli kasutamise turuletulekujärgetele 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 paratsetamooli 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) paratsetamooli suurte annustega ravi saavatele patsientidele on soovitatav regulaarne maksafunktsiooni jälgimine.

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

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

#### Rasked naha kõrvaltoimed

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

Pikaajalisel, annustamissoovitustega mittekooskõlas oleval paratsetamooli suurte annuste kasutamisel on teatatud peavalude tekkest, mida ei tohi ravida ravimi annuste edasise suurendamisega. Sellisel juhul ei tohi analgeetikume kasutada, kui arst neid just määranud ei ole.

Ravi ajal suukaudsete antikoagulantidega ja pikaajalise ravi vajadusel paratsetamooli 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:

Populatsioon	Osakaal %
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 ülemäärased metaboliseerijad.

#### Hingamisfunktsiooni häirega lapsed

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

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.

#### 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 suurenedu patsientidel, kes saavad ravi teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega või ravimid, mis indutseerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme, nt teatud uinutid ja antiepileptilised ained (va 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 hepatotoksilise oksüdatiivse metaboliidi moodustumise suurenemise. Kui ületatakse selle metaboliidi normaalse seondumise võime glutatiooniga, tekib maksatoksilisus.

Flukloksatsilliini manustamine koos paratsetamooliga võib tekitada metaboolse atsidoosi, eriti glutatiooni depooode tühjenemise riskiga patsientidel, nt sepsis, alatoitumus või krooniline alkoholism.

Paratsetamooli imendumist võivad kiirendada metoklopramiid või domperidoon ja vähendada kolestüramiin.

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 hüübimise ja veritsuse komplikatsioonide suhtes jälgida.

Paratsetamooli ja zidovudiini koosmanustamisel on täheldatud suurenenud kalduvust neutropeenia ja hepatotoksilisuse 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 atsetüülsalitsüülhappe) pikaajaline kooskasutamine suurtes annustes suurendab analgeetilise nefropaatia ja teiste renaalsete kõrvaltoimete tekke riski.

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

Suukaudsed kontratseptiivid võivad kiirendada paratsetamooli kliirensit.

#### Kodeiin

Algocalm on vastunäidustatud samaaegselt MAO-inhibiitorravi saavatele või viimase kahe nädala jooksul MAO-inhibiitorravi lõpetanud patsientidele, sest esineb risk hüpertensiivse kriisi tekkeks (vt lõik 4.3).

Kasutamisel koos teiste KNS pärssivate ravimitega (nt sedatiivsed ravimid või uinutid, osaliselt ka teised analgeetikumid, antihistamiinikumid, neuroleptikumid, antidepressandid), 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 köharefleksi.

## **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 vääringuid ega kahjulikku toimet 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 vääringute vahel.

Inimesel kasutatuna on kindlaks tehtud seos hingamisteede vääringu 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.

### Imetamine

Andmeid paratsetamooli ja kodeiini kombinatsiooni kasutamise kohta imetamise ajal ei ole.

Paratsetamooli 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 kui patsient on CYP2D6 ülikiire metaboliseerija, võib rinnapiimas esineda aktiivse metaboliidi, morfiini, kõrget taset ja väga harvadel juhtudel võivad imikul tagajärjeks olla surmaga lõppeda võivad opioidimürgistuse sümptomid.

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

Isegi kui kasutada vastavalt soovitudele, võib Algocalm tekitada selliseid toimeid reaktsioonikiirusele, mis mõjutavad negatiivselt autojuhtimist või masinate käsitlemist võimet. Eriti kehtib see koosmanustamisel alkoholi või tsentraalselt toimivate ravimitega.

#### 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)]:

MedDRA organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
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)
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 koordineerimise häired (suurte annuste korral)
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, nahapunetus, 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 (villidena) (vt lõik 4.4)

#### 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

##### *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 teatatud iiveldusest, oksendamisest, anoreksiast, kahvatuses, kõhuvalust, higistamisest, unisusest ja üldisest halvast enesetundest, 2. staadiumis (2. päeval) võib isikute enesetunne paraneda, kuigi on teatatud 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, hüpoglükeemia ja üleminek maksakooma staadiumisse.

##### *Ravi*

- esimese 6 tunni jooksul on soovitatav rakendada üldisi meetmeid, nagu aktiveeritud söe manustamine, maoloputus;
- soovitatav on korduvalt määrata plasmas paratsetamooli sisaldust ja korrata ka maksa analüüse;
- paratsetamooli plasmakontsentratsiooni vähendamiseks sobib ka dialüüs;
- tsütotoksilisi metaboliite võib siduda SH-grupi doonorite intravenoosne manustamine, nt merkaptamiin või N-atsetüültsüsteiin, võimalusel esimese 8 tunni jooksul pärast mürgistuse teket.



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

## Kodeiin

### *Sümptomid*

Tüüpiline sümptom kodeiini üleannustamise korral on väljendunud hingamisdepressioon. Nähud on üsna sarnased morfiinimürgistuse nähtudele ning neid iseloomustab äärmine unisus kuni koomani; need on peamiselt seotud mioosi, sageli iivelduse, oksendamise, peavalude, isutuse, kuse- ja roojapeetusega. On teatatud veel tsüanoosi, hüpoksia, külma naha tekkest, skeletilihaste toonuse kadumisest ja arefleksiast, mõnikord ka bradükardiast ja vererõhu langusest, üksikjuhtudel tserebraalsetest spasmidest, seda peamiselt lastel.

### *Ravi*

Annuste võtmisel üle 2 mg kodeiini kg kehakaalu kohta ja kliiniliste sümptomite ilmnemisel tuleb jälgida hingamisfunktsiooni ja eluliste näitajate kadumisel olla valmis kunstlikule hingamisele ja elustamisele üleminekuks, kui kuni 5 tunni jooksul pärast mürgitust peaksid tekkima probleemid.

Kodeiini poolt pärssitud hingamisfunktsiooni saab taastada opioidantagonisti, nt naloksooni manustamisega (täiskasvanu annus 0,4...2 mg intravenoosselt, vajadusel võib annust 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 naloksooni 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: kodeiin, kombinatsioonid, v.a psühholetikumid  
ATC-kood: N02AA59

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  $\mu$ -opioiidretseptorite 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 nootseptiivse 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 suurenedagi – erandjuhtudel kuni 50 % ja enam. Ensümaatilise metabolismi toimub peamiselt maksas, eeskätt läbi otsese konjugatsiooni glükuroon- ja väävelhappega (vastavalt 55 % ja 35 %). Tekib väheses koguses p-aminofenool ja N-hüdrosü-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 mg/ml. Üle 65-aastastel eakatel isikutel on täheldatud plasma kreatiniini kliirensi märkimisväärset langust.

### Kodeiin

Suukaudselt manustatud kodeiini imendumine on kiire. Bioloogiline poolväärtusaeg on suukaudselt manustamisel (võrreldes intramuskulaarselt manustatud annusega) ainult ligikaudu 54 % lähtuvalt märkimisväärselt esmasest maksapassaažist. Maksimaalne kontsentratsioon plasmast 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-demetüleerumist 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 seas 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-6glükuroniidi kontsentratsiooni suurenemine. Geneetilist varieeruvust CYP2D6 suhtes saab määrata genotüüpimise teel.

Paratsetamoolil ja kodeiinil on sarnane imendumiskiirus ja plasmakontsentratsiooni maksimum saabub korraga, enamvähem sama kaua kestab toimeaeg, neil on erinev ja vastastikku täiendav toimemehhanism;

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

Parasetamool 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,  
102 37 Prague 10 Dolní Měcholupy  
Tšehhi Vabariik

**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**

jaanuar 2020