

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ParaFlux, 500 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg paratsetamooli.

INN. *Paracetamolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Laktoos

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged või peaaegu valged, lamedad, kaldservadega tabletid, poolitusjoonega ühel poolel, diameetriga 13 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni mõõduka valu ja/või palaviku sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Paratsetamooli annus sõltub kehakaalust.

Lapsed

Lastele annustamisel tuleb lähtuda kehakaalust ja sobivast ravimvormist. Lastele manustamine peab olema regulaarne sh öösel, soovituslikult 6 tunniste intervallidega, muudel puhkudel minimaalselt 4 tunniste intervallidega. Soovituslik paratsetamooli annus ööpäevas on ligikaudu 60 mg/kg kehamassi kohta jagatuna 4 või 6 annuseks..

Lapsed ja noorukid kehakaaluga 43...50 kg (ligikaudu 12...15-aastased):

Tavaline annus vajadusel on 500 mg iga 4 tunni järel, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 2,5 g.

Lapsed kehakaaluga 34...43 kg (ligikaudu 11...12-aastased):

Tavaline annus vajadusel on 500 mg iga 6 tunni järel, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 2 g.

Lapsed kehakaaluga 26...34 kg (ligikaudu 8...11-aastased):

Tavaline annus vajadusel on 250 mg iga 4 tunni või 500 mg iga 6 tunni järel, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 1,5 g.

Alla 6-aastased lapsed (alla 26 kg kehakaaluga):

ParaFlux ei sobi alla 6-aastastele lastele toimeaine suure sisalduse tõttu.

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga enam kui 50 kg:

Tavalinne annus on 1...2 tabletti (0,5 g...1 g) vastavalt vajadusele iga 4...6 tunni järel, maksimaalselt 6 tabletti (3 g) ööpäevas, jagatuna üksikannusteks.

Maksimaalne üksikannus on 1 g.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkuse korral tuleb paratsetamooli kasutada ettevaatusega ja raske neerupuudulikkuse korral on soovitatav pikendada manustamiskordade vahelist intervalli.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkuse korral tuleb paratsetamooli kasutada ettevaatusega.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Krooniline alkoholism

Krooniline alkoholitarvitamine võib alandada paratsetamooli toksilisuse läve. Sellistel patsientidel peab kahe annustamise vaheline aeg olema vähemalt 8 tundi. Paratsetamooli päevaannust 2 grammi ei tohi ületada.

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Tablett tuleb neelata koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raske maksapuudulikkus.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pikaajaline või sage kasutamine ei ole soovitatav. Patsientidele tuleb soovitada mitte võtta samaaegselt teisi paratsetamooli sisaldavaid ravimeid. Mitmekordsete ööpäevaste annuste võtmine ühe manustamiskorra ajal võib tõsiselt kahjustada maksa; sellisel juhul teadvusetust ei ilmne. Siiski tuleb koheselt otsida arstiabi.

Paratsetamooli tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on mõõdukas või raske maksa- või neerufunktsiooni häire, äge hepatiit; alkoholisõltuvus, glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus, hemolüütiline aneemia, kes saavad maksaensüüme indutseerivaid ravimeid või kellel on alkoholist põhjustatud dehüdreeritud või alatoitunud.

Üleannustamise oht on suurem alkoholist põhjustatud mitte-tsirrootilise maksa patoloogiaga patsientidel. Kroonilise alkoholismiga patsientide puhul tuleb manustamisega olla ettevaatlik. Paratsetamooli pikaajaline kasutamine võib põhjustada maksapuudulikkust.

Pöördumatu maksakahjustuse ohu tõttu tuleb üleannustamisel koheselt otsida arstiabi isegi siis, kui patsient end hästi tunneb (vt lõik 4.9).

Kõrge palaviku, sekundaarse infektsiooni või püsivate sümptomite puhul tuleb ravi taas hinnata.

Paratsetamooli kasutamise ajal ei tohi alkoholi tarvitada.

Pärast pikaajalist ravi (> 3 kuud) valuvaigistitega, kus ravimeid kasutatakse igal teisel päeval või sagedamini, võib tekkida või halveneda peavalu. Valuvaigistite liigkasutamisest tekkinud peavalu (*MOH - medication-overuse headache*) ei tohi ravida annuse suurendamisega. Sellistel juhtudel tuleb valuvaigistite kasutamine arstiga konsulteerides katkestada.

Pikaajaline kasutamine (v.a meditsiinilise järelvalve all) võib olla ohtlik. Paratsetamooli annuste 60 mg/kg päevas kasutamine noorukitel kombinatsioonis teiste anitpüreetiliste/põletikuvastaste ainetega on õigustatud üksnes juhul, kui muul moel toime ei avaldu.

Järsk ravi katkestamine pärast pikaajalist, suurtes annustes ja ebaõiget valuvaigistitega ravi, võib põhjustada peavalusid, väsimust, lihasvalu, närvilisust ja autonoomseid sümptomeid. Need ärajätunähud taanduvad mõne päevaga. Kuni selle ajani tuleb edasisest valuvaigistite võtmisest hoiduda ja ilma arsti soovituseta uuesti mitte alustada.

Atsetüülsalitsüülhappele tundlike astmaga patsientide korral on soovitatav ettevaatus, kuna on teatud kergest bronhospasmist reaktsioonist paratsetamooliga (ristuv-reaktsioon).

Harjumuspärane valuvaigistite kasutamine, eriti kombineeritult teiste valuvaigistitega, võib viia püsiva neerukahjustuseni ja võib tekkida neerufunktsiooni halvenemine (valuvaigistitest tingitud nefropaatia).

Ravim sisaldab laktoosi. Ravimit ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Paratsetamool metaboliseeritakse maksas ning võib seetõttu ravimitega, mis kasutavad sama metaboolset rada või mis võivad sama metaboolset rada inhibeerida või indutseerida, koostoimed tekitada. Krooniline alkoholi tarvitamine ja/või maksaensüüme indutseerivate ainete kasutamine võivad paratsetamooli hepatotoksilisust suurendada tulenevalt suurenenud ja kiirenenud toksiliste metaboliitide tekkimisest.

Ensüüme indutseerivate ainetega samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.9)

Probenetsiidiga koosmanustamisel tuleb kaaluda annuste vähendamist, kuna probenetsiid suurendab peaaegu poole võrra paratsetamooli kliirensit, inhibeerides kojugatsiooni glükuroonhappega.

Paratsetamooli imendumist võivad kiirendada metoklopramiid või domperidoon, imedumist võib aeglustada kolestüramiin.

Varfariini ja teiste kumariinide verehübimismvastane toime võib tugevneda paratsetamooli pikaajalise regulaarse kasutamise korral, st suureneb oht verejooksudele. Paratsetamooli tavalised annused ei põhjusta sellist toimet.

Paratsetamooli üleannustamise korral võib alkohol tugevdada hepatotoksilist toimet ja soodustada ägeda pankreatiidi teket, mida täheldati ühel patsiendil, kes oli võtnud paratsetamooli suuri annuseid.

Paratsetamooli ei tohi regulaarselt kasutada koos imatiniibiga või tuleb seda kombinatsiooni vältida.

Kolestüramiin ja kolestipool vähendavad paratsetamooli imendumist seedetraktist. Paratsetamooli tuleks manustada üks või mitu tundi enne või mitu tundi pärast kolestüramiini/kolestipooli manustamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal ei ole terapeutilistes annustes paratsetamoolil kahjulikku toimet lootele, vastsündinule või raseduse kulule. Terapeutilistes annustes võib paratsetamooli raseduse ajal kasutada. Paratsetamooli pikaajalist kasutamist raseduse ajal tuleks vältida.

Imetamine

Paratsetamool eritub rinnapiima, kuid kliiniliselt ebaolulises koguses. Negatiivsetest toimetest imikutele ei ole teatatud. Olemasolevatel andmetel ei ole paratsetamooli kasutamine rinnaga toitmisel vastunäidustatud, kui soovituslikku annust ei ületata. Pikaajalisel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paratsetamool ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Terapeutiliste annuste kasutamisel võivad ilmneda vähesed kõrvaltoimed:

Kõrvaltoimete esinemissagedust klassifitseeritakse järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$);

väga harv ($< 1/10\ 000$);

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv:	Trombotsüütide häired, tüvirakkude häired
	Väga harv:	Trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia ja hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Harv:	Ülitundlikkus (v.a angioödeem)
Ainevahetuse ja toitumishäired	Väga harv:	Hüpopglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Harv:	Depressioon*, segasus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi kahjustused	Harv:	Treemor*, peavalu*
Silma kahjustused	Harv:	Nägemishäired
Südame häired	Harv:	Tursed
Seedetrakti häired	Harv:	Veritsus*, kõhuvalu*, kõhulahtisus*, iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	Harv:	Maksafunktsiooni häire, maksapuudulikkus, maksanekroos, kollatõbi
	Väga harv:	Maksatoksilisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv:	Pruuritus, lööve, higistamine, purpur, angioödeem, urtikaaria
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv:	Steriilne püuuria (hägune uriin) ja neerude kõrvaltoimed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Harv:	Pearinglus (v.a vertiigo), halb enesetunne, püreksia, sedatsioon, ravimi koostoime*
	Väga harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid (vajalik ravi katkestamine)
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Harv:	Üleannustamine ja mürgistus

* = Kui ei ole teisiti määratud.

Mõnedel juhtudel on teatatud epidermise nekrolüüsist, Stevensi-Johnsoni sündroomist, multiformsest erüteemist, kõri tursest, anafülaktilisest šokist, aneemiast, muutustest maksas ja hepatiidist, muutustest neerudes (raske neerukahjustus, interstitsiaalne nefriit, hematuuria, anurees), seedetrakti kõrvaltoimetest ja vertiigost.

Paratsetamoolil on väga harva teatatud ülitundlikkusreaktsioone, mille sümptomid on nahalööve, nõgestõbi, anafülaktiline šokk (nõuab ravi lõpetamist).

Teatatud on erüteemi, kuumahoogude ja tahhükardia juhtudest.

4.9 Üleannustamine

Paratsetamooli puhul on risk mürgistuseks, eriti eakate, väikeste laste, maksahaigustega patsientide, kroonilise alkoholismi, kroonilise alatoitumusega patsientide ja ensüüme mõjutavaid ravimeid kasutavate patsientide puhul. Üleannustamine võib olla eluohtlik.

Sümptomid

Paratsetamoolimürgistuse sümptomid on iiveldus, oksendamine, anoreksia, kahvatus ja kõhuvalu ning need sümptomid ilmnevad tavaliselt 24 tunni jooksul pärast manustamist. Paratsetamooli ühekordne 7,5 g või suurem üleannus täiskasvanutel või 140 mg/kg ühekordse annusena lastel, põhjustab maksatsütolüüsi, mis võib viia täieliku ja pöördumatu nekroosini, mille tulemuseks on maksarakkude puudulikkus, metaboolne atsidoos ja entsefalopaatia, mis võib põhjustada koomat või surma. Samaaegselt on täheldatud maksa transaminaaside (AST, ALT), laktaatdehüdrogenaasi ja sapphappe taseme suurenemist, millega kaasneb protrombiini taseme alanemine, mis võib ilmuda 12...48 tundi pärast manustamist. Maksakahjustuse kliinilised sümptomid ilmnevad esmakordselt kaks päeva pärast manustamist ja jõuavad maksimumini 4...6 päeva möödudes.

Esmaabi

- Kohene hospitaliseerimine.
- Pärast üleannustamist tuleb enne ravi alustamist niipea kui võimalik võtta paratsetamooli taseme määramiseks vereanalüüs.
- Sissevõetud ravimi kiire eemaldamine tähendab maoloputust, misjärel manustatakse aktiivsütt (adsorbent) ja naatriumsulfaati (lahtisti).
- Dialüüs võib vähendada paratsetamooli plasmakontsentratsiooni.
- Ravi sisaldab vastumürgina veenisiseselt või suukaudselt N-atsetüültsüsteiini (NAC) manustamist, võimalusel enne sissevõtmisejärgset 10ndat tundi. NAC võib aidata ka peale 10ndat tundi, aga sellisel juhul tuleb seda manustada pikemaajalise ravina.
- Sümptomaatiline ravi.

- Ravi alguses tuleb teha maksauuringuid ja neid tuleb korrata iga 24 tunni järel. Enamikel juhtudel taanduvad maksa transaminaasid normaalsele tasemele 1...2 nädala jooksul, koos maksafunktsiooni täieliku taastumisega. Siiski võib väga harvadel juhtudel olla näidustatud maksasiirdamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised analgeetikumid ja antipüreetikumid, aniliidid
ATC-kood: N02BE01

Paratsetamoolil on nii valuvaigistav kui ka palavikku alandav toime. Siiski ei oma paratsetamool põletikuvastast mõju. Valuvaigistav toimemehhanism ei ole täielikult selgitatud. Paratsetamooli peamine toime seisneb tsüklo-oksügenaasi, prostaglandiini sünteesis olulise ensüümi, pärssimises. Kesknärvisüsteemi tsüklo-oksügenaas on paratsetamooli suhtes tundlikum kui perifeerne tsüklo-oksügenaas ja see selgitab paratsetamooli palavikku alandavat ja valuvaigistavat toimet. Paratsetamooli palavikku alandav toime põhineb tõenäoliselt hüpotaalamuse termoregulatsioonikeskuse mõjutamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub paratsetamool kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 30 minuti kuni 2 tunni möödudes.

Jaotumine

Paratsetamool jaotub kiiresti kõigi kudede vahel. Kontsentratsioon veres, süljes ja plasmas on võrreldav. Paratsetamooli jaotusruumala on ligikaudu 1 l/kg kehamassi kohta. Plasmavalkudega seondumine on terapeutiliste annuste juures minimaalne.

Metabolism

Täiskasvanutel metaboliseeritakse paratsetamool maksas, läbi kahe peamise metaboolse raja: glükuroonhappe (~ 60%) ja väävelhappe (~ 35%) konjugaatide. Viimati mainitud rada küllastub kiiresti, kui ravimit on manustatud terapeutilistest annustest suuremates kogustes. Väike osa metaboliseeritakse tsütokroom P450 vahendusel, mille tulemusena moodustub vaheühend (N-atsetüülparabensokinoonimiin), mis tavalise annustamise korral kiiresti kahjutustatakse redutseerimisel glutatiooniga ning konjugeerituna tsüsteiini (~ 3%) ja merkaptopuriinhappega elimineeritakse uriiniga. Vastsündinutel ja kuni 12-aastastel lastel on sulfaadi konjugatsioon peamiseks eliminatsiooniviisiks ja glükuronidatsioon on madalam kui täiskasvanutel. Täielik eliminatsioon on lastel võrreldav täiskasvanutega tulenevalt sulfaatkonjugatsiooni mahu suurenemisest.

Eliminatsioon

Paratsetamooli eliminatsioon toimub peamiselt uriiniga. 90% sissevõetud annusest elimineeritakse neerude kaudu 24 tunni jooksul, peamiselt glükuroniidi (60...80%) ja sulfaadi (20...30%) konjugaatidena. Vähem kui 5% elimineeritakse muutumatu kujul. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi. Neeru- või maksapuudulikkuse korral, üleannustamise järgselt ja vastsündinutel on paratsetamooli eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Maksimaalne toime on võrreldav plasmakontsentratsiooniga.

Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiini kliirens alla 10 ml/min) on paratsetamooli ja selle metaboliitide eliminatsioon pikenenud.

Eakatel patsientidel konjugatsioonivõime ei ole muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja hiirtel läbi viidud paratsetamooli ägeda, subkroonilise ja kroonilise toksilisuse loomuringutes täheldati seedetrakti kahjustusi, vere vormelementide arvu muutusi, maksa ja neeru parenhüümi degeneratsiooni ja nekroosi. Neid muutusi saab ühest küljest omistada toimemehhanismile ja teisest küljest paratsetamooli metabolismile.

Metaboliite, mis ilmselt toksilisi toimeid tekitavad, on leitud ka inimeste analüüsides. Pikaajalisel (nt üks aasta) maksimaalsete terapeutiliste annuste kasutamisel on väga harva teatatud pöörduvast agressiivsest kroonilisest hepatiidist. Subterapeutilises annuses võivad intoksikatsiooninähud ilmned 3-nädalase ravi järgselt. Seega ei peaks paratsetamooli kasutama suurtes annustes ega pika aja vältel.

Utluslikud uuringud ei näidanud mingeid tõendeid terapeutilistes, s.t mittetoksilistes annustes võetava paratsetamooli genotoksilise riski kohta.

Pikaajalised uuringud rottidel ja hiirtel ei näidanud tõendeid paratsetamooli mitte-maksatoksiliste annuste olulisest kartsinogeensest toimest.

Paratsetamool läbib platsentabarjääri.
Loomkatsed ei näidanud tõendeid reproduktiivtoksilisusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Kopovidoon
Mikrokristalne tselluloos
Nisutärklis
Talk
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC alumiinium blisterpakend.
Pakendis 10 või 20 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

132596

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.07.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.10.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2012