

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EFFERALGAN 80 mg, rektaalsuposiidid
EFFERALGAN 150 mg, rektaalsuposiidid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga rektaalsuposiit sisaldab 80 mg või 150 mg paratsetamooli.
INN: *paracetamolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Rektaalsuposiit.
Valged, siledad ja läikivad rektaalsuposiidid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Palavik ja nõrk valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Rektaalseks kasutamiseks.

Annuse määramisel tuleb arvestada lapse kehakaaluga ning vastavalt sellele valida sobiv ravimvorm ja tugevus. Juhendis on antud lapse kehakaalule ligilähedasel vastav vanus. Paratsetamooli soovitatav ööpäevane annus on 60 mg/kg, mis manustatakse 4 üksikannusena võrdsete ajavahemike järel, s.t. 15 mg/kg 6-tunnise intervalliga. Lastel peab nii päeval kui öösel manustamiskordade vahele jääma regulaarne intervall, mis on mitte lühem kui 6 tundi. Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui valu või palavik püsib pärast kolm päeva kestnud ravi.

Kehakaal (ligilähedane vanus)	4-6 kg (1-4 kuud)	8-12 kg (6-24 kuud)
Efferalgan 80 mg rektaalsuposiit	1 rektaalsuposiit 6 tunnise intervalliga.	
Efferalgan 150 mg rektaalsuposiit		1 rektaalsuposiit 6 tunnise intervalliga.
Maksimaalne rektaalsuposiitide arv ööpäevas (Maksimaalne ööpäevane annus)	4 (320 mg)	4 (600 mg)

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkuse korral peab manustamiskordade vahele jääma allpool tabelis toodud aeg (vt lõigud 4.4 ja 5.2):

Kreatiini kliirens	Aeg manustamiskordade vahel
cl ≥10 ml/min	vähemalt 6 tundi
cl <10 ml/min	vähemalt 8 tundi

Maksapuudulikkus

Paratsetamooli ei tohi kasutada raske maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus paratsetamooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raske maksapuudulikkus või aktiivne maksahaigus.
- Kõhulahtisus.
- Hiljuti läbipõetud proktiit või rektorraagia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üleannustamise vältimiseks tuleb kontrollida, et teised manustatavad ravimid (nii retsepti kui ka käsimüügiravimid) ei sisaldaks paratsetamooli. Juhuslik üleannustamine võib põhjustada tõsise maksakahjustuse ning surma (vt lõik 4.9). Teiste mittesteroidsete analgeetikumide samaaegne kasutamine ei ole põhjendatud.

Kuna esineb võimalus lokaalse ärrituse tekkeks, siis ei soovitata rektaalsuposiite manustada rohkem kui 4 korda ööpäevas ning ravimi rektaalse manustamise periood peab olema võimalikult lühike.

Paratsetamooli soovitatavatest suuremate annuste manustamisega kaasneb risk raske maksakahjustuse tekkeks. Maksakahjustuse kliinilised sümptomid tekivad tavaliselt 1 kuni 2 päeva pärast paratsetamooli liigse annuse manustamist. Maksakahjustuse maksimaalseid sümptome täheldatakse tavaliselt 3...4 päeval. Ravi antidoodiga tuleb alustada nii vara kui võimalik (vt lõik 4.9).

Paratsetamooli tuleb võimaliku maksakahjustuse tekke tõttu kasutada ettevaatusega:

- Gilbert'i sündroomi (perekondlik hüperbilirubineemia) korral,
- raske neerukahjustuse korral (vt. lõigud 4.2 ja 5.2),
- glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi puudumine (hemolüütilise aneemia oht), anoreksia, buliimia, kahheksia või kroonilise alatoitluse korral (maksa glutatiooni väikesed reservid),
- dehüdratsioon, hüpovoleemia.

Paratsetamool võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone, nagu äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, mis võivad olla letaalse lõppega. Patsiente tuleb informeerida tõsiste nahareaktsioonide tunnustest ning ravimi kasutamine tuleb lõpetada nahalööbe või mõne muu ülitundlikkuse nähu ilmnemisel.

Soovitatud annuseid ei tohi ületada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne fenütoiini kasutamine võib vähendada paratsetamooli efektiivsust ning suurendada maksakahjustuse riski. Fenütoiini kasutavad patsiendid peavad vältima paratsetamooli suuri annuseid ja/või pikaagset kasutamist. Neil patsientidel tuleb jälgida maksakahjustuse nähtude ilmnemist.

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis põhjustavad maksensüümide induktsiooni, nagu nt teatud uinutid ja antiepileptikumid (muuhulgas fenobarbitaal, karbamasepiin), samuti rifampitsiin, võib põhjustada maksakahjustust muidu kahjutute paratsetamooliannuste juures.

Paratsetamooli ja klooramfenikooli samaaegsel manustamisel võib klooramfenikooli eritumine oluliselt aeglustuda ning selle toksilisus suurenedada.

Paratsetamooli ja sidovudiini (AZT) samaaegne tarvitamine suurendab neutropeenia tekke ohtu. Seetõttu tuleks paratsetamooli kasutada samaaegselt sidovudiiniga vaid arsti nõuandel.

Kumariinide, sealhulgas ka varfariini samaaegne kasutamine koos paratsetamooliga võib põhjustada INR väärtuse vähest kõikumist. INR väärtuste jälgimine on vajalik kogu samaaegse kasutamise perioodi jooksul ning üks nädal pärast paratsetamooli kasutamise lõpetamist.

Manustamisel koos probenetsiidiga tuleb kaaluda annuste vähendamist, kuna probenetsiid suurendab peaaegu poole võrra paratsetamooli kliirensit, inhibeerides kojugatsiooni glükuroonhappega.

Salitsüülamiid võib pikendada paratsetamooli eliminatsiooni poolväärtusaega.

Paratsetamooli imendumist võivad kiirendada metoklopramiid või domperidoon.

Paratsetamooli imedumist võib aeglustada kolestüramiin.

Paratsetamooli kasutamine koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega võib neerufunktsiooni häirega patsiendil põhjustada neerupuudulikkuse ägenemise.

Paratsetamooli kasutamine koos monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega võib põhjustada ülierutust ning palavikku.

Paratsetamooli kasutamisel koos ravimitega, mis aeglustavad mao tühjenemist, nt propanteliin, võib suukaudselt manustatud paratsetamooli imendumine olla aeglasem kui tavaliselt ning toime algus võib saabuda hilinemisega.

Paratsetamooli kasutamisel koos mootorikat kiirendavate ravimitega, nt metoklopramiid, võib suukaudselt manustatud paratsetamooli imendumine ning toime saabumine kiirenedada.

Koostoimed laboratoorsetes uuringutes:

Paratsetamooli manustamine võib häirida veres kusihappe määramist fosfovolframhappe meetodil ja glükoosi määramist glükoosoksüdaas-peroksüdaasi meetodil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ravim on kasutamiseks lastel.

Rasedus

Paratsetamooli suukaudset manustamise reproduktiivsusuuringud ei näidanud märke väärarengutest ega lootetoksilisusest. Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal ei ole paratsetamoolil terapeutilistes annustes kahjulikku toimet raseduse kulule, loote tervisele ega vastsündinule.

Effergani tohib raseduse ajal kasutada pärast hoolikat võimaliku kasu ja riski suhte hindamist.

Rasedatel patsientidel tuleb rangelt jälgida soovitatud annuseid ja ravi kestvust.

Paratsetamooli üledoosi saanud rasedate naiste prospektiivsed andmed ei näidanud väärarengute riski suurenemist.

Imetamine

Suukaudse manustamise järgselt eritub paratsetamool väikestes kogustes rinnapiima. Rinnaga toidetud imikutel on esinenud lööbeid. Paratsetamooli võib imetamise ajal ettevaatusega manustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravim on kasutamiseks lastel.

Toimet reaktsioonikiirusele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgmistest organsüsteemi klassidesse rühmitatud kõrvaltoimetest on teatatud paratsetamooli supsiidide turuletulekujärgselt ning seetõttu pole nende esinemissagedus teada.

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Uuringud	Teadmata	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, INR väärtuse vähenemine, INR väärtuse suurenemine
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Trombotsütopenia, leukopeenia, neutropeenia

Seedetrakti häired	Teadmata	Kõhulahtisus, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Maksakahjustus, maksa nekroos, hepatiit
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk, angioödeem, ülitundlikkusreaktsioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Urtikaaria, erüteem, nahalööbed; äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom
Vaskulaarsed häired	Teadmata	hüpotensioon (anafülaksia sümptomina)

Kiiniliste ning epidemioloogiliste uuringute andmete kohaselt võib analgeetikumide pikaajasel kasutamisel esineda nefropaatiat, sealhulgas neerusagara nekroosi, interstitsiaalset nefriiti ja sekundaarset püelonefriiti.

Ülitundlikkusreaktsioonid on nõudnud ravi lõpetamist.

Manustamisviisist tingitult võib esineda päraku ja pärapüürkonna ärritus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Maksahaigusega, kroonilise alatoitumisega, kroonilise alkoholismiga patsientidel või maksaensüüme indutseerivate ravimite kasutamisel, samuti vanemaealistel patsientidel ja eriti väikelastel on mürgistuse tekkimise oht (sageli on esinenud nii terapeutilist üleannustamist kui ka juhuslikku mürgistust), mis võib osutuda letaalseks (vt lõik 4.4).

Sümptomid: iiveldus, oksendamine, isutus, higistamine, kahvatus ja halb enesetunne ilmnevad üldiselt 24 tunni jooksul.

Paratsetamooli üleannustamine üksikannusena üle 7,5 g täiskasvanule ja 140 mg/kg lapsele põhjustab tsütolüüsi maksas, mis tõenäoliselt kutsus esile ulatusliku ja pöördumatu nekroosi, mille tulemuseks on hepatotsellulaarne puudulikkus, metaboolne atsidoos ja entsefalopaatia, mis võib põhjustada koomat ja surma.

12...48 tundi pärast ravimi sissevõtmist on täheldatud maksatransaminaaside (AST, ALT), laktaatdehüdrogenaasi ja bilirubiini tõusu koos protrombiini aja lühenemisega. Maksakahjustuse kliinilised sümptomid ilmnevad tavaliselt 1...2 päeva möödudes ning saavutavad maksimumi 3...4 päevaks.

Esmaabivõtted:

- Kiire hospitaliseerimine.
- Maoloputus suukaudselt sissevõetud ravimi kiireks eliminatsiooniks.
- Enne ravi alustamist tuleb niipea kui võimalik, kuid mitte enne 4 tunni möödumist paratsetamooli manustamisest võtta vereanalüüs paratsetamooli plasmasisalduse määramiseks .
- Tavalise üleannustamise ravi hulka kuulub võimalikult varajane antidoodi N-atsetüültsüsteiini intravenoosne või suukaudne manustamine, võimalusel kaheksa tunni jooksul pärast manustamist. N-atsetüültsüsteiin pakub teatud määral kaitset manustamisel isegi kuni pärast 16 tundi.
- Sümptomaatiline ravi.
- Maksafunktsiooni analüüsid tiuleb teha ravi alguses ning korrata iga 24 tunni järel. Enamikul juhtudest maksaensüümide näitajad normaliseeruvad 1...2 nädala jooksul koos maksafunktsiooni taastumisega. Väga rasketel juhtudel võib vajalikuks osutuda maksasiirdamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised analgeetikumid ja antipüreetikumid.
ATC-kood: N02BE01.

Paratsetamoolil on valuvaigistav, palavikku alandav ja väga nõrk põletikuvastane toime. Paratsetamooli valuvaigistava ning palavikku alandava toime täpne mehhanism ei ole teada, see võib olla seotud tsentraalse ja perifeerse toimega prostaglandiinide sünteesi inhibeerimisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Paratsetamooli imendumine rektaalsel manustamiselt ei ole nii kiire kui pärast peroraalset manustamist. Imendumine on siiski täielik. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2...4 tundi pärast rektaalset manustamist.

Jaotumine

Paratsetamool jaotub kiiresti kõigis kudedes. Paratsetamooli jaotusruumala on täiskasvanutel ligikaudu 1...2 l/kg ja lastel vahemikus 0,7...1,0 l/kg. Seondumine plasmavalkudega on vähene.

Biotransformatsioon

Paratsetamool metaboliseeritakse peamiselt maksas. Kaks peamist metaboolset rada on konjugeerimine glükuroniidide ja sulfaatidega. Viimati mainitud rada küllastub kiiresti, kui ravimit on manustatud terapeutilistest annustest suuremates kogustes. Väike osa (alla 4%) metaboliseeritakse tsütokroom P 450 vahendusel, mille tulemusena moodustub vaheühend (N-atsetüülbensokinoonimiin), mis tavalise annustamise korral kiiresti kahjutustatakse redutseerimisel glutatiooniga ning konjugeerituna tsüsteiini ja merkaptopuriinhappega elimineeritakse uriiniga. Ulatusliku mürgistuse korral suureneb selle toksilise metaboliidi kogus.

Eritumine

Elimineeritakse peamiselt uriiniga. 90% manustatud annusest elimineeritakse 24 tunni jooksul neerude kaudu peamiselt konjugeeritud glükuroniidina (ligikaudu 60%) ja konjugeeritud sulfaadina (ligikaudu 30%). Vähem kui 5% eritub muutumatu kujul. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 4...5 tundi.

Erinevad patsientide rühmad

Raske neerupuudulikkus: paratsetamooli eliminatsioon on veidi pidurdunud. Raske neerupuudulikkusega patsientidel on glükuroniidi ja konjugeeritud sulfaadi eliminatsiooni määr aeglasem kui tervetel isikutel. Seetõttu on raske neerupuudulikkusega patsientidel soovitatav pikendada manustamisvahelist aega 6...8 tunnini (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksapuudulikkus: uuringutes on selgunud, et kroonilise maksakahjustusega patsientidel, sealhulgas ka alkohoolse tsirroosiga patsientidel, on paratsetamooli metabolism muutunud, suurenenud on plasmakontsentratsioon ning pikenenud on eliminatsiooni poolväärtusaeg. Paratsetamooli plasma poolväärtusaja suurenemine on seotud maksa sünteesivõime vähenemisega. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsientidel paratsetamooli kasutada ettevaatusega ning kasutamine on vastunäidustatud aktiivse maksahaiguse korral, samuti alkohoolse hepatiidi korral, kuna CYP 2E1 induktsioon võib põhjustada hepatotoksiliste paratsetamooli metaboliitide moodustumise suurenemise.

Vanemaalised patsiendid: paratsetamooli farmakokineetika ning biotransformatsioon on muutunud vähesel määral. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Vastsündinud, imikud ja lapsed: paratsetamooli farmakokineetilised parameetrid on imikutel ning lastel samad, mis täiskasvanutel, välja arvatud plasma poolväärtusaeg, mis on veidi lühem (ligikaudu 2 tundi) kui täiskasvanutel. Vastsündinutel on plasma poolväärtusaeg pikem kui imikutel (ligikaudu 3,5

tundi). Vastsündinud, imikud ning lalla 10 aastased lapsed eritavad võrreldes täiskasvanutega oluliselt vähemal määral glükuroniidina ning rohkem konjugeeritud sulfaadina. Paratsetamooli ja selle metaboliitide summaarne eritumine on sama kõikides vanuserühmades.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilise ohutuse publitseeritud andmed ei näita kahjulikku toimet inimesele väiksema kui toksilise toime ekspositsioonil korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeense potentsiaali, reproduktiivtoksilisuse uuringutes.

Paratsetamooli toimet hinnati rottidel ning hiirtel tasemel 0, 600, 3000 ja 6000 PPM kahe aasta jooksul. Paratsetamooli kartsinogeenset toimet ei täheldatud isastel rottidel ning isastel ja emastel hiirtel. Küsitavat kartsinogeenset toimet täheldati emastel rottidel mononukleaarse raku leukeemia esinemissageduse suurenemisel.

Paratsetamooli genotoksilisuse ja kartsinogeensuse võrdlevas kirjanduse ülevaates selgus, et paratsetamooli genotoksiline toime ilmneb ainult soovitatust suuremate annuste manustamisel, mis põhjustavad raskeid toksilisi nähte, sealhugas ka väljendunud maksa ja luuüdi toksilisus. Genotoksilisus ei ilmne terapeutiliste annuste kasutamisel. Paratsetamooli tumorigeenet toimet täheldati vaid vanemates uuringutes väga suurte, tsütotoksiliste annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tahke rasv.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kartongkarbis on ribapakendid (PVC/PE) 10 rektaalsuposiidiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Lövház u. 39
1024, Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBRID

80 mg rektaalsupposiidid 148796

150 mg rektaalsupposiidid 148896

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

80 mg rektaalsupposiidid 25.10.1996/31.01.2012

150 mg rektaalsupposiidid 25.10.1996/31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014