

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EFFERALGAN, 500 mg kihisevad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kihisev tablett sisaldab 500 mg paratsetamooli.

INN. Paracetamolum

Iga kihisev tablett sisaldab 412,4 mg naatriumi ja sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kihisev tablett.

Tabletid on valged, poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Palavik ja nõrk valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Tablette ei tohi närida ja alla neelata. Kihisev tablett tuleb täielikult lahustada klaasitäies vees ja koheselt juua. Kui valu või palavik püsivad pärast kolmepäevast ravi, tuleks pöörduda arsti poole.

Antud ravimvorm sobib kasutamiseks täiskasvanutele ja üle 13 kg kaaluvatele lastele (ligikaudu 2-aastased või vanemad).

Lapsed

Lapse annuse määramisel tuleb arvestada tema kehakaaluga ja vastavalt sellele valida sobiv ravimvorm. Juhendis on antud lapse kehakaalule ligilähedaselt vastav vanus. Paratsetamooli suurim soovitatav ööpäevane annus on 60 mg/kg, mis jagatakse 4...6 manustamiskorraks, s.t. 15 mg/kg 6-tunnise või 10 mg/kg 4-tunnise intervalli korral. Lastel peab **nii päeval kui öösel** manustamiskordade vahele jääma intervall, mis on eelistatult 6 tundi ja mitte lühem kui 4 tundi.

Kehakaal <i>(ligikaudne vanus)</i>	13-20 kg <i>(2-7 aastased)</i>	21-25 kg <i>(6-10 aastased)</i>	26-40 kg <i>(8-13 aastased)</i>	41-50 kg <i>(12-15 aastased)</i>
Ühekordne annus, kihisevate tablettide arv	½	½	1	1
Suurim kihisevate tablettide arv ööpäevas	2 (4 x ½ tabletti)	3 (6 x ½ tabletti)	4	6

Täiskasvanud

Täiskasvanutel ja üle 50 kg kaaluvatel noorukitel (umbes 15-aastased või vanemad) on sobivaks üksikannuseks 1...2 kihisevat tabletti, mida võib vajadusel korrata vähemalt 4-tunnise intervalli möödudes, kusjuures ööpäevane annus ei tohi ületada 6 kihisevat tabletti (3 g paratsetamooli). Üksikannuste vahele peab jääma alati vähemalt 4 tunnine intervall.

Ravi tuleb ümber hinnata kui sümptomid püsivad üle 3 päeva.

Neerupuudulikkus

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

Kreatiniini kliirens	Aeg manustamiskordade vahel
cl $\geq$ 50 ml/min	vähemalt 4 tundi
cl 10-50 ml/min	vähemalt 6 tundi
cl <10 ml/min	vähemalt 8 tundi

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus paratsetamooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Maksapuudulikkus ja äge maksahaigus.

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.

Suurenenud maksatoksilisuse ohu tõttu on vajalik ettevaatus kui paratsetamooli kasutatakse patsientidel, kellel on:

- Gilbert'i sündroom (perekondlik hüperbilirubineemia);
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens $\leq$ 10 ml/min) (vt lõik 4.2 ja 5.2);
- sõltuvus alkoholist;
- anoreksia, buliimia, kahheksia või krooniline alatoitumine (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.

Üks kihisev tablett sisaldab 412,4 mg (17,9 mmol) naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Ravim sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis põhjustavad maksaensüümide induktsiooni, nagu nt teatud uinutid ja antiepileptikumid (muuhulgas fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin), antibakteriaalsed (isoniatsiid, rifampitsiin) või alkohol võivad põhjustada maksakahjustust muidu kahjutute paratsetamooli annuste juures (vt lõik 4.9).

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

Paratsetamooli ja sidovudiini (AZT) samaaegne tarvitamine suurendab neutropeeniat 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.

Metoklopramiid ja domperidoon võivad suurendada paratsetamooli imendumist.

Kolestüramiin võib vähendada paratsetamooli imendumist.

Koostoimed laboratoorsetes uuringutes

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epidemioloogilised uuringud ei näidanud terapeutilistes annustes kasutataval paratsetamoolil kahjulikke toimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele. Reproduktiivsusuuringutes suukaudselt manustatava paratsetamooliga ei esinenud vääringuid ega toksilisi toimeid lootele.

Efferalgan'i võib raseduse ajal kasutada pärast võimaliku kasu ja riski suhte hindamist.

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

Imetamine

Suukaudse manustamise järgselt eritub paratsetamool rinnapiima väikeses koguses. Imetatavatel lastel on täheldatud nahalööbeid. Terapeutilistes annustes võib seda ravimit imetamise ajal manustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole täheldatud ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud turuletulekujärgselt, nende esinemissagedus ei ole teada:

Organsüsteem	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	maksaensüümide aktiivsuse tõus
Immuunsüsteemi häired	anafülaktiline šokk, Quincke ödeem, ülitundlikkusreaktsioonid
Uuringud	INR väärtuse suurenemine või vähenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	urtikaaria, erüteem, nahalööbed; äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon (anafülaksia sümptomina)

Väga harva registreeritud ülitundlikkusreaktsioonid on ulatunud tavalisest nahalööbest, erüteemist või urtikaariast Quincke ödeemi või anafülaktilise šokini, ning on nõudnud ravi lõpetamist.

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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Maksahaiguse, kroonilise alatoitumuse või kroonilise alkoholismiga patsientidel ning maksaensüümide indutseerijate kasutamisel, samuti ka vanemaealistel patsientidel ja väikelastel on mürgistuse tekkimise oht suurem (sageli on esinenud nii terapeutilist üleannustamist kui ka juhuslikku mürgistust) ja mürgistus võib osutuda letaalseks.

Sümptomid: iiveldus, oksendamine, isutus, kahvatus ja kõhuvalu ilmnevad üldiselt 24 tunni jooksul.

Paratsetamooli üleannustamine üksikannusena üle 7,5 g täiskasvanule ja 140 mg/kg lapsele põhjustab tsütolüüsi maksas, mis tõenäoliselt kutsub 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 maksa transaminaaside, laktaatdehüdrogenaasi ja bilirubiini tõusu koos protrombiini aja lühenemisega. Maksakahjustuse kliinilised sümptomid ilmnevad tavaliselt 1...2 päeva järel ning saavutavad maksimumi 3...4 päeval.

Esmaabi võtted:

- Kiire hospitaliseerimine.
- Maoloputus sissevõetud ravimi kiireks eliminatsiooniks.
- Vereanalüüs paratsetamooli plasmasisalduse määramiseks.
- Tavalise üleannustamise ravi hulka kuulub võimalikult varajane antidoodi N-atsetüülsüsteiini intravenoosne või suukaudne manustamine, võimalusel kümne tunni jooksul pärast manustamist. N-atsetüülsüsteiinil on teatav kaitsev toime isegi 16 tunni möödumisel.
- Sümptomaatiline ravi.

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 analgeetilise ja palavikku alandava toime täpne mehhanism ei ole siiani selge, ilmselt pärsib paratsetamool prostaglandiinide sünteesi nii kesknärvisüsteemis kui ka perifeersetes kudedes.

Kliinilises uuringus Efferalgan 500 mg kihisevaid tablette saanud patsientidest 50% saavutati analgeesia 20 minutiga, mis oli kiirem võrreldes tavaliste tablettide kasutamisega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suu kaudu manustamist imendub paratsetamool kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 20...30 minutit pärast kihiseva tableti manustamist.

Jaotumine

Paratsetamool jaotub kiiresti enamikus kudedes. Täiskasvanutel on paratsetamooli jaotusruumala 1...2 l/kg ning lastel vahemikus 0,7...1,0 l/kg. Seondumine plasmavalkudega on vähene.

Biotransformatsioon

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 (60...80%) ja konjugeeritud sulfaadina (20...30%). Vähem kui 5% eritub muutumatul kujul. Eliminatsiooni poolväärtusaeg suukaudse manustamise korral on ligikaudu 2 tundi.

Patsientide erirühmad

Raske neerupuudulikkus: paratsetamooli eliminatsioon on aeglustunud. Raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annustamisintervalli suurendada 6...8 tunnini (vt. lõik 4.2).

Eakad patsiendid: paratsetamooli farmakokineetika ning metabolism on vähesel määral muutunud. Annuse kohandamine ei ole sellel patsientide rühmal vajalik.

Maksapuudulikkus: mõned uuringud osutavad, et paratsetamooli metabolism on mõõdukalt kahjustunud kroonilise maksapuudulikkusega patsientidel, sealhulgas ka alkoholne tsirroos. Selle tunnuseks on paratsetamooli suurenenud kontsentratsioon plasmas ja pikenenud eliminatsiooni poolväärtusaeg. Paratsetamooli suurenenud poolväärtusaeg oli nende tulemuste põhjal seotud maksa sünteesivõime vähenemisega. Seetõttu tuleks paratsetamooli kasutada ettevaatusega maksapuudulikkusega patsientidel ning kasutamine on vastunäidustatud dekompenseeritud aktiivse haiguse, samuti alkoholist põhjustatud hepatiidi korral CYP 2E1 induktiooni tõttu, mis põhjustab paratsetamooli maksatoksiliste metaboliitide tekke suurenemise.

Vastsündinud, väikelapsed ja lapsed: paratsetamooli farmakokineetika näitajad on väikelastel ja lastel ligilähedased sellele, mida täheldatakse täiskasvanutel, välja arvatud poolväärtusaeg, mis on veidi lühem kui täiskasvanutel (ligikaudu 2 tundi). Vastsündinutel on plasma poolväärtusaeg pikem kui väikelastel (ligikaudu 3,5 tundi).

Vastsündinutel, väikelastel ja lastel eritub oluliselt väiksem osa glükuroniididena ning rohkem sulfaatkonjugaadina kui täiskasvanutel. Paratsetamooli ning metaboliitide eliminatsioon on samasugune kõikides vanuserühmades.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed avaldatud farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensus ja reproduktsiooni uuringutest ei osuta spetsiifilistele ohtudele inimesel, kui paratsetamooli ekspositsioon ei ületanud toksilist taset.

Paratsetamooli toimet uuriti rottide ja hiirte dieedis koguses 0, 600, 3000 ja 6000 ppm kahe aasta jooksul. Kartsinogeenset toimet ei täheldatud isastel rottidel ning isastel ja emastel hiirtel. Kartsinogeense toime väheseid tunnuseid esines mononukleaarse leukeemia suurema esinemissageduse põhjal emastel rottidel.

Paratsetamooli genotoksilisuse ja kartsinogeensuse võrdlev kirjanduse ülevaade näitas, et genotoksiline toime esines vaid soovitatust suuremate annuste kasutamisel millega kaasnesid tõsised mürgistusnähud, sealhulgas maksa ja luuüdi toksilisus. Genotoksilisust ei esinenud paratsetamooli terapeutiliste annuste kasutamisel. Loomkatsetes ei ilmnenud kartsinogeenseid omadusi mitte-hepatotoksiliste annuste kasutamisel. Paratsetamooli tumorigeenset toimet täheldati varasemates uuringutes ainult väga suurte, tsütotoksiliste annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba sidrunhape,
veevaba naatriumkarbonaat,
naatriumvesinikkarbonaat,
sorbitool,
lahustuv sahhariin,
naatriumdokusaat,
povidoon,
naatriumbensoaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-polüetüleen ribapakend.
Karbis on 16 kihisevat tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

175697

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22.08.1997 / 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatudseptembris 2014