

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EFFERALGAN C, 330 mg/200 mg kihisevad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kihisev tablett sisaldab 330 mg paratsetamooli ja 200 mg askorbiinhapet.

Abiained

- üks kihisev tablett sisaldab 330 mg naatriumi ja 300 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kihisev tablett.

Tablett on valge, poolitusjoonega.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 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.

Antud ravimvorm sobib kasutamiseks täiskasvanutele ja üle 25 kg kaaluvatele lastele (ligikaudu 8-aastased või vanemad).

#### Täiskasvanud

Täiskasvanutel ja üle 50 kg kaaluvatel lastel (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 9 kihisevat tabletti (3 g paratsetamooli).

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### 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 regulaarne intervall, mis on eelistatult 6 tundi ja mitte lühem kui 4 tundi.

<b>Kehakaal</b> <i>(ligikaudne vanus)</i>	<b>25-30 kg</b> <i>(8...10 aastat)</i>	<b>30-35 kg</b> <i>(10...12 aastat)</i>	<b>35-50 kg</b> <i>(12...15 aastat)</i>
--	---	--	--

<b>Ühekordne annus, kihisevate tablettide arv</b>	<b>1</b>	<b>1-2</b>	<b>1-2</b>
<b>Maksimaalne ööpäevane annus, kihisevate tablettide arv</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

Ravi tuleb üle vaadata kui sümptomid püsivad üle kolme päeva või süvenevad selle perioodi jooksul.

#### Neerupuudulikkus

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

<b>Kreatiini kliirens</b>	<b>Aeg manustamiskordade vahel</b>
cl $\geq$ 50 ml/min	Vähemalt 4 tundi
cl 10-50 ml/min	Vähemalt 6 tundi
cl <10 ml/min	Vähemalt 8 tundi

#### Maksapuudulikkus

Kroonilise või kompenseeritud aktiivse maksahaigusega patsientidel, samuti hepatotsellulaarse puudulikkusega, kroonilise alkoholismi, kroonilise alatoitlusega (vähesed maksa glutatiooni varud) patsientidel, samuti dehüdratsiooni korral ei tohi paratsetamooli annus ületada 3 grammi/ööpäevas.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus paratsetamooli, askorbiinhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Neerukivitõbi kui C-vitamiini annus ületab 1 g ööpäevas.
- Raske maksapuudulikkus või aktiivne maksahaigus.

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

Üleannustamise vältimiseks tuleb kontrollida, et teised manustatavad ravimid 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.

Ettevaatus on vajalik kui paratsetamooli kasutatakse patsientidel, kellel on:

- Gilberti sündroom (perekondlik hüperbilirubineemia),
- glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus,
- tõsine neerupuudulikkus (kreatiini kliirens  $\leq$  30 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2),
- krooniline alkoholism, alkoholi liigtarbimine,
- anoreksia, buliimia, kahheksia või alatoitumine (vähesed maksa glutatiooni varud),
- dehüdratsioon, hüpovoleemia,
- kehakaal alla 50 kg.

Ägeda hepatiidi tekkimisel tuleb selle ravimi manustamine lõpetada.

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.

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.

Efferalgan C kasutamisel on ettevaatus vajalik raua metabolismi häirega patsientidel, neeru- või kuseteede kivide moodustumise ning glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkuse korral.

Ravim sisaldab 330 mg (14,3 mmol) naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

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

#### **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.

Ettevaatus on vajalik samaaegsel kasutamisel koos ravimitega, mis põhjustavad maksensüümide induktsiooni, nagu nt barbituraadid, isoniatsiid, karbamasepiin, rifampitsiin ja etanool.

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

Paratsetamooli ja zidovudiini (AZT) samaaegne kasutamine suurendab neutropeenia tekke ohtu. Seetõttu tuleks paratsetamooli kasutada samaaegselt zidovudiiniga 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.

Salitsüülamiidid võib pikendada paratsetamooli eliminatsiooni poolväärtusaega.

Paratsetamooli imendumist võivad kiirendada metoklopramiid või domperidoon.

Paratsetamooli imedumist võib aeglustada kolestüramiin.

*Koostoimed laboratoorseses uuringutes:*

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

Deferoksamiin: vitamiin C suurte annuste kasutamisel koos kelaate moodustava deferoksamiiniga võib raua sisaldus kudedes suurenedada kuni toksilise tasemeni ning põhjustada südamepuudulikkust.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Reproduktiivsusuuringutes suukaudselt manustatava paratsetamooliga ei täheldatud vääraraenguid või toksilisi toimeid lootele. Epidemioloogilised uuringud ei näidanud paratsetamoolil kahjulikke toimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele. Sellele vaatamata tuleb Efferalgan C'd raseduse ajal kasutada pärast hoolikat võimaliku kasu ja riski hindamist. Rasedatel patsientidel tuleb täpselt järgida soovitatud annuseid ning ravi kestvust.

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

##### Imetamine

Pärast suukaudset manustamist eritub paratsetamool väheses koguses rinnapiima. Rinnaga toidetud imikutel on esinenud lööbeid. Paratsetamooli võib imetamise ajal manustada. Vitamiin C satub loote vereringesse aktiivse transportmehhanismi abil. C vitamiin eritub inimese rinnapiima. Efferalgan C kasutamisel imetamise ajal on vajalik ettevaatus.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Paratsetamool

Järgmistest organsüsteemi klassidesse rühmitatud kõrvaltoimetest on teatatud paratsetamooli suposiidide turustamisjärgselt 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	Trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia
Seedetrakti häired	Teadmata	Kõhulahtisus, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Maksakahjustus, maksa nekroos, hepatiit
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk, angioödem, 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)

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

Ülitundlikkusreaktsioonid on nõudnud ravi lõpetamist.

##### C-vitamiin

C-vitamiin annuses üle 1 g soodustab oksalaat- ja uraatneerukivide moodustumist ning võib G6PD puudulikkusega seotud kroonilise hemolüüsiga patsientidel soodustada hemolüüsi.

Järgmistest vitamiin C kõrvaltoimetest on teatatud turustamisjärgselt:

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Teadmata	Kõhuvalu, kõhulahtisus
Närvisüsteemi häired	Teadmata	Peapööritus
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata	Hüperoksaluuria, kromaaturia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Urtikaaria, lööve

##### Paratsetamooli ja vitamiin C kombinatsioon

Järgmistest paratsetamooli ja vitamiin C kõrvaltoimetest on teatatud turustamisjärgselt:

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Agranulotsütoos
Seedetrakti häired	Teadmata	Kõhuvalu

Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Angioödeem, dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### **Paratsetamool**

Maksahaigusega, kroonilise alatoitlusega, kroonilise alkoholismi või maksaensüüme indutseerivaid ravimeid kasutatavatel patsientidel, 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, 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 möödudes ning saavutavad maksimumi 3...4. päevaks.

#### Esmabivõtted:

- 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 tuleb 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.

### **C-vitamiin**

Ülemäärane askorbiinhape eritub organismist uriiniga muutumatul kujul. Askorbiinhape on eemaldatav hemodialüüsiga.

Patsientidel G6PD defitsiidiga on suured askorbiinhappe annused põhjustanud hemolüüsi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised analgeetikumid ja antipüreetikumid.

ATC-kood: N02BE91.

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. C vitamiin on inimesele oluline vees lahustuv vitamiin.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Paratsetamool

#### Imendumine

Pärast suu kaudu manustamist imendub paratsetamool kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 10...60 minutit pärast kihiseva tableti manustamist.

#### Jaotumine

Paratsetamool jaotub kiiresti enamikus kudedes. Paratsetamooli jaotusruumala on täiskasvanutel ligikaudu 1...2 l/kg ja lastel vahemikus 0,7...1,0 l/kg. Veres, süljes ja plasmas on kontsentratsioonid võrreldavad. 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 (ligikaudu 60%) ja konjugeeritud sulfaadina (ligikaudu 30%). Vähem kui 5% eritub muutumatul kujul. Eliminatsiooni poolväärtusaeg suukaudse manustamise korral on ligikaudu 2 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.

*Vanemaealised 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.

## **C-vitamiin**

Askorbiinhape imendub seedetraktist muutumatult ja kiiresti ning jaotub laialdaselt organismi kudedes. Askorbiinhape oksüdeerub pöörduvalt dehüdroaskorbiinhapeks, osa metaboliseerub ka askorbaat-2-sulfaadiks, mis on inaktiivne ja oksalaadiks, mis eritub uriiniga. Organismi vajadusi ületav liigne askorbiinhape eritub kiiresti muutumatul kujul uriiniga.

### **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 toksilisust. Genotoksilisust ei ilmne terapeutiliste annuste kasutamisel. Paratsetamooli tumorigeenset toimet täheldati vaid vanemates uuringutes väga suurte, tsütotoksiliste annuste manustamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kaaliumvesinikkarbonaat,  
veevaba sidrunhape,  
naatriumvesinikkarbonaat,  
sorbitool,  
naatriumdokusaat,  
povidoon,  
naatriumbensoaat.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida silinder tihedalt suletuna. Hoida niiskuse eest kaitstult.

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

Polüpropüleensilinder polüetüleenkorgiga, milles on niiskust siduv aine.  
Pakendis on 20 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.  
Lövház u. 39  
1024, Budapest  
Ungari

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

149296

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

25.10.1996/31.01.2012

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatudseptembris 2014