

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

Paracetamol/Codeine Vitabalans, 500 mg + 30 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg paratsetamooli ja 30 mg kodeiinfosfaathemihüdraati.  
INN. Paracetamolum, codeinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kapslikujuline poolitusjoonega tablett. Tableti laius on 7,5 mm ja pikkus 18,0 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED OMADUSED

#### 4.1 Näidustused

Mõõdukas valu.

Kodeiin on näidustatud üle 12-aastastele lastele ägeda mõõduka valu raviks, mida teised valuvaigistid, nagu nt paratsetamool või ibuprofen (monoravimina) ei leevenda.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud: 1...2 tabletti iga 4...6 tunni tagant. Maksimaalne päevane annus on 6 tabletti. Kodeiini tuleb kasutada väikseimas toimivas annuses võimalikult lühikest aega. Annust võib võtta kuni 4 korda päevas, mitte vähem kui 6 tunniste vahedega. Suurim ööpäevane kodeiini annus ei tohi ületada 180 mg

Et ära hoida tolerantsuse teket on lubatud ebaregulaarne kasutamine: tablett võetakse ainult vajadusel. Ravi kestus peab piirduma 3 päevaga ja kui rahuldavat valu leevenemist ei saavutata, tuleb patsientidel/hooldajatel soovitada pöörduda arsti poole.

Neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on ühekordne annus 1 tablett ning kahe annuse vahe peab olema vähemalt 6 tundi.

#### Lapsed:

##### 12...18-aastased lapsed

Kodeiini soovitatav annus 12-aastastele ja vanematele lastele võib olla 1...2 tabletti, vajadusel iga 6 tunni järel kuni suurima ööpäevase kodeiiniannuseni 180 mg. Annus põhineb kehakaalul (0,5...1 mg/kg).

##### Alla 12-aastased lapsed:

Alla 12-aastastel lastel ei tohi kodeiini kasutada opiaadimürgistuse tekkeriski tõttu, kuna kodeiini metabolism morfiiniks on varieeruv ja ettearvamatu (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Maksa- või neerupuudulikkus.

Mürgistusest põhjustatud kõhulahtisuse korral, kuni mürgiste ainete elimineerumiseni organismist.

Pseudomembranoosse koliidiga seotud kõhulahtisus,

Hingamisdepressioon.

Hingamisteede obstruktiivsed haigused

Suurenenud intrakraniaalne rõhk.

Diagnoositud glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi puudumine (hemolüütilise aneemia oht).

Ravimit ei tohi kasutada:

Kõikidel lastel (0...18 eluaastat), ägeda obstruktiivse uneapnoe sündroomi tõttu tehtava

kurgumandlite ja/või adenoidide eemaldamise operatsiooni järgselt, kuna esineb oht tõsiste ja eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks.

Imetavatel naistel (vt lõik 4.6).

Patsientidel, kes teadaolevalt on CYP2D6 ensüümi ülikiired metaboliseerijad.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tähelepanu tuleb pöörata kopsu-, maksa- või neerupuudulikkusega patsientidele.

Paratsetamooli tuleb kasutada ettevaatusega Gilbert'i sündroomi (perekondlik hüperbilirubineemia) korral.

Üleannustamise oht on suurem alkoholist põhjustatud mittetsirrootilise maksapatoloogiaga patsientidel.

Alkohol pärsib kesknärvisüsteemi ja võib tekitada eelsoodumuse hingamise pärssimiseks.

Tuleb hoiduda samaaegselt opiaatide kasutamisest.

Kodeiini tuleb ettevaatusega kasutada koos kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega nagu bensodiasepiinid, antipsühhootilised ained ja anesteetikumid.

Võrreldes morfiiniga on kodeiinist sõltuvusse jäämise risk minimaalne, kuid sellega tuleb arvestada.

Üleannustamise korral on eufooria, tolerantsi või sõltuvuse tekkimise oht suurem.

Patsiendid, kellel on kalduvus kuritarvitada kesknärvisüsteemi mõjutavaid ravimeid, võivad valuvaigisteid üleannustada. Seetõttu ei tohi neile kodeiini määrata.

Opiaadid kontraheerivad mao-sooletrakti ja kuseteede sfinktereid ning võivad põhjustada kõhukinnisust, iileust ja uriinipeetust. Paracetamol/Codeine Vitabalans'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on sapi- või neerukivid, prostata hüpertroofia, kõhukinnisus või atooniline põis. Kodeiin võib süvendada spasme kuseteedes, sapiteedes või sooletraktis. Ravim pole mõeldud koolikute raviks, samuti valude korral sapi- või kuseteedes.

Patsientidele tuleb selgitada, et samaaegselt ei kasutataks teisi paratsetamooli sisaldavaid ravimeid. Paracetamol/Codeine Vitabalans'ivõib kombineerida mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVA), kuid kombinatsioonid teiste opiaatidega pole soovitatavad kõrvaltoimete riski tõttu.

Analoogselt teiste opiaatidega võib kodeiini pikaajalisel kasutamisel välja kujuneda tolerantsus. Samas hingamist pärssiv toime kodeiini kasutamisel väheneb. Pikaajalist kasutamist tuleks siiski vältida. (Vt. 4.2).

### CYP2D6 metabolism

Kodeiin metaboliseeritakse maksaensüüm CYP2D6 vahendusel aktiivseks metaboliidiks, morfiiniks. Kui patsiendil on selle ensüümi vaegus või täielik puudulikkus, ei saavutata sobivat valuvaigistavat toimet. Hinnanguliselt arvatakse, et kuni 7%-l heledanahalisest rahvastikust võib esineda selle ensüümi vaegust. Kui patsient on aga ekstensiivne või ülikiire metaboliseerija, on isegi tavaliste raviannuste kasutamisel suurenenud risk opioidide toksilisusest tingitud kõrvaltoimete tekkeks. Need patsiendid konverteerivad kodeiini kiiresti morfiiniks, mille tulemuseks on oodatust kõrgem morfiini sisaldus vereseerumis.

Opioidmürgistuse üldised sümptomid on segasus, unisus, pindmine hingamine, väikesed pupillid, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus ja söögiisu puudus. Rasketel juhtudel võib esineda vereringehäirete sümptomeid ja respiratoorne depressioon, mis võivad olla eluohtlikud ja väga harva letaalse lõppega.

Allpool on võetud kokku erinevates populatsioonides ülikiirete metaboliseerijate hinnanguline esinemus:

Populatsioon	Esinemuse %
Aafrika/Etioopia	29%
Afroameeriklased	3,4% kuni 6,5%
Aasialased	1,2% kuni 2%
Europiidne rass	3,6% kuni 6.5%
Kreeklased	6,0%
Ungarlased	1,9%
Põhja-Euroopa	1%...2%

#### *Morfiinimürgistuse oht CYP2D6 kõrge aktiivsusega isikutel*

Umbes 1...10% heledanahalistest inimestest on ensüümi CYP2D6 aktiivsus väga kõrge („ülikiired metaboliseerijad“); neil tekib suuremas koguses aktiivseid metaboliite (morfiin, norkodeiin jt) ka terapeutilise annuse kasutamisel. Ühel juhul on teatatud morfiinimürgistusest. Samaaegse neerukahjustuse korral on mürgistusoht veelgi suurem. Morfiinimürgistuse nähtude kohta vt lõik 4.9

Ühel juhul on teatatud surmaga lõppenud morfiinimürgistusest imikul, kelle ema oli „ülikiire metaboliseerija“ ja võttis kodeiini terapeutilisi annuseid (vt lõik 4.6).

#### Operatsioonijärgne kasutamine lastel

Avaldatud kirjanduses on teateid, et ägeda obstruktiivse uneapnoe sündroomi tõttu kurgumandlite ja/või adenoidide operatsiooni järgselt manustatud kodeiin põhjustab harvaesinevaid, kuid eluohtlikke kõrvaltoimeid, sh surma (vt ka lõik 4.3). Kõik lapsed said kodeiini annustes, mis olid sobivas annustamisvahemikus; siiski oli tõendeid, et need lapsed olid kas ülikiired või ekstensiivsed kodeiini morfiiniks metaboliseerijad.

#### Hingamisfunktsiooni häirega lapsed

Kodeiini ei soovitata kasutada lastel, kelle hingamisfunktsioon võib olla häirunud, sh neuromuskulaarsed häired, raskekujulised südame või hingamisteede seisundid, ülemiste hingamisteede või kopsude infektsioonid, hulgitrauma või ulatuslikud kirurgilised protseduurid. Need faktorid võivad halvendada morfiinimürgistuse sümptomeid.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Maksa mikrosomaalne isoensüüm CYP2E1 katalüüsib paratsetamooli metabolismi ning CYP2D6 katalüüsib kodeiini demeüleerimist morfiiniks.

Alkoholi, maksa ensüüminduktsiooni põhjustavate ravimite, nt uinutite, antiepileptikumide (glutetimiid, fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin), rifampitsiini, naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürti sisaldavate taimsete preparaatidega kooskasutamisel paratsetamooliga võivad ka tavalised annused põhjustada maksakahjustust.

Diflunisaaliga kooskasutamine võib suurendada paratsetamooli maksatoksilisust.

Ensüümi CYP2D6 inhibiitorid nagu kinidiin, fluoksetiin ja mõned neuroleptikumid vähendavad kodeiini valuvaigistavat toimet.

Alkohol suurendab Paracetamol/Codeine Vitabalans'i võimalikku hingamise pärssimist.

Metoklopramiid ja domperidoon võivad kiirendada paratsetamooli imendumist.

Kolestüramiini toimed paratsetamooli imendumine ja toime vähenevad.

Varfariini antikoagulantne toime võib paratsetamooli ja kodeiini kasutamisel suurened ja seda tuleb arvestada Paracetamol/Codeine Vitabalans'i pikemaajalisel kasutamisel (üle ühe nädala).

Nagu teised opiaadid suurendab ka kodeiin kesknärvisüsteemi pärssivate ainete nagu anesteetikumide, bensodiasepiinide, fenotiasiinide, tsentraalsete müorelaksantide ja alkoholi annusest sõltuvat toimet. Kodeiin võib muuta tritsükliliste antidepressantide ja MAO inhibiitorite toimet.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

##### *Rasedus*

Paratsetamooli kasutamine raseduse ajal on üldiselt ohutu.

Opioidid läbivad platsentaarbarjääri. Loomuuringud on näidanud, et opioidid (sh kodeiin) pikendavad hiirtel luustumisprotsessi ja rottidel suureneb opioidide biosaadavus tiinuse ajal.

Regulaarne kasutamine raseduse ajal võib põhjustada lootel füüsilist sõltuvust ja pärast sündi ärajätunähtusid. Sünnituse ajal opiaatide manustamisel lähevad opiaadid loote vereringesse ja võivad põhjustada vastsündinul hingamisdepressiooni.

Paracetamol/Codeine Vitabalans'i tuleb raseduse ajal kasutada ettevaatusega, ajutiselt ja lühikest aega.

##### *Imetamine*

Kodeiini kasutamine on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tavaliste terapeutiliste annuste kasutamisel võib kodeiini ja tema aktiivset metaboliiti leida rinnapiimas väga madalates kontsentratsioonides ja tõenäoliselt ei põhjusta see rinnaga toidetaval imikul kõrvaltoimeid. Kuid kui patsient on CYP2D6 ülikiire metaboliiserija, võib rinnapiimas esineda aktiivse metaboliidi, morfiini, suurem kotsentratsioon ja väga harvadel juhtudel võivad imikul tekkida opioidimürgistuse sümptomid, mis võivad lõppeda letaalselt.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kodeiin võib põhjustada väsimust ning suurte annuste kasutamisel halvendada mootorikat. Seetõttu võib sõiduki juhtimise ja masinatega töötamise võime halveneda.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Soovitatud annuste kasutamisel esineb kõrvaltoimeid harva. Kodeiini kõrvaltoimete esinemise sagedus ja tõsidus sõltuvad annusest.

Sage (>1/100): kõhukinnisus, kõha pärssimine, väsimus.

Aeg-ajalt (<1/100, >1/1000): iiveldus, kõhuvalu ja oksendamine.

Harv (<1/1000, >1/10000): peavalu, pearinglus, unisus, mioos, meeleolumuutused, hingamise pärssimine. Allergilised reaktsioonid nagu sügelus, urtikaaria, nahapunetus, palavik.

Maksaensüümide suurenenud aktiivsus, sapiteede spasm, uriinipeetus.

Väga harv (< 1/10000): trombotsütopeenia, pöördumatu maksakahjustus, ikterus, vasodilatatsioon, hüpotensioon ja bradükardia, anafülaksia.

Üksikjuhtudel: agranulotsütoos, pantsütopeenia ja apnoe.

#### 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 metaboliseerub maksas glükuroniidiks ja sulfaatkonjugaatideks. Paratsetamooli üleannustamisel, kui need metabolismi teed on küllastunud, suureneb toksiliste metaboliitide hulk. Glutatioon inaktiveerib niisugused metaboliidid, glutatiooni puudumisel hävitavad toksilised metaboliidid maksarakke. Glutatiooni hulka maksas suurendab atsetüülsüsteiin, mis vähendab pöördumatu maksakahjustuse tekke ohtu. Terve maksaga inimestel on toksiline maksakahjustust põhjustav paratsetamooli annus 150 mg/kehakaalu kg kohta (täiskasvanutel 10 g).

Esmased sümptomid üleannustamisel on iiveldus, oksendamine, valu kõhus. Maksakahjustuse kliinilised sümptomid ilmnevad mõne päeva pärast. Raskematel juhtudel võib kujuneda hepatotsellulaarne nekroos, mis võib viia maksapuudulikkuse, entsefalopaatia ja koomani ning võib letaalselt lõppeda. Kõikidel üleannuse võtnud patsientidel tuleb arvestada maksakahjustuse tekke riskiga ja neid vastavalt ravida.

Esmaabi üleannustamise korral on maoloputus ning aktiivsöe manustamine. Kui paratsetamooli on manustatud üle 125 mg/kg või kui paratsetamooli plasmakontsentratsioon tõuseb järgmiste väärtusteni: 1350 µmol/l 4 tunniga, 990 µmol/l 6 tunniga või 660 µmol/l 9 tunniga, tuleb nii kiiresti kui võimalik alustada atsetüülsüsteiini intravenooset manustamist. Atsetüülsüsteiin tuleb lahustada 5%-lises glükoosilahuses ning manustada algul infusioonina 150 mg/kg 15 minuti jooksul. Infusiooni tuleb jätkata 50 mg/kg 4 tunni jooksul ning 100 mg/kg 16 tunni jooksul, kokku 300 mg/kg.

Ravi atsetüülsüsteiiniga annab tulemusi 24-72 tunni möödumisel üleannustamisest. Alternatiivina võib kasutada ka metioniini.

Sageli on vajalik antihistamiinikumide manustamine, kuna atsetüülsüsteiin võib põhjustada anafülaksiat.

Kodeiini üleannustamise suurim oht on hingamise pärssimine, mis tugevneb teadvuse kadumisel. Kodeiini peamised mürgistuse tunnused on iiveldus ja oksendamine, kitsad pupillid, teadvuse hägustumine, vereringe ja hingamise pärsitus, kahvatu ja niiski nahk.

Lastel võivad tekkida krambid.

Ravi on peamiselt sümptomaatiline: hingamise toetamine, hapniku andmine, happeleelistasakaalu taastamine intravenooselt. Maoloputust võib teha mõne tunni möödudes, kuna kodeiini toime pikeneb tühja mao korral. Kui on kahtlus, et kodeiini manustatud annus võib olla suurem kui 500 mg, tuleks anda opiaadi antagonistid naloksooni. Naloksooni annus on tavaliselt 0,2mg i/v. Kui see ei anna tulemust, võib annust 3-10 minuti möödumisel korrata. Säilitusannus on 0,2mg i/v 2-3 tunni möödumisel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Analgeetikum; ATC-kood: N02AA80

Paracetamol/Codeine Vitabalans sisaldab paratsetamooli ja kodeiini, millel on perifeersed kui ka tsentraalsed toimed. Paratsetamoolil on samasugused analgeetilised ja antipüreetilised

omadused kui salitsülaatidel. Samas on paratsetamoolil väga väike põletikuvastane toime, kuna ta inhibeerib nõrgalt prostaglandiinide sünteesi. Paratsetamool ei mõjuta trombotsüütide agregatsiooni ega veritsusaega. Teisalt ei ärrita paratsetamool magu ning on soovitatud annuseid jälgides hästi talutav valuvaigisti, ka patsientidel, kellel on ülitundlikkus atsetüülsalitsüülhappele või kellel on maohaavand.

Kodeiin on tsentraalse toimega nõrk analgeetikum. Kodeiini toime avaldub  $\mu$ -opioidretseptorite kaudu, kuigi kodeiinil on madal afiinsus nende retseptorite suhtes ning tema analgeetiline toime avaldub morfiiniks muutumise tõttu. On näidatud, et kombineeritult teiste analgeetikumide, nt paratsetamooliga, toimib kodeiin ägeda notsitseptiivse valu korral. Paratsetamooli ja kodeiini kombinatsioon on mõeldud mitte põletikust tingitud valu nagu näiteks postoperatiivse, neuropaatilise või notsitseptiivse valu vaigistamiseks. Põletikust, näiteks artriidist või artroosist tingitud valu leevendamiseks tuleb seda ravimit kombineerida MSPVA-ga (perifeerse prostaglandiinide sünteesi inhibiitor).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Paratsetamool ja kodeiin imenduvad seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult (>90%). Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 60 minutiga, valuvaigistav toime saabub ½ ... 1 tunni pärast, maksimaalne toime 2 tunni möödudes. Toit aeglustab imendumist.

Paratsetamool jaotub ühtlaselt kogu organismis, seondudes nõrgalt plasmaproteiinidega (< 20%). Jaotusruumala on 0,9 l/kg. Paratsetamool metaboliseerub peaaegu täielikult (> 95%) maksas glükuroniidiks ja sulfaatkonjugaatideks (umbes 90% kogu metaboliitidest). Väike osa (< 5%) katalüüsitakse tsütokroom P450 ensüümide (põhiliselt CYP2E1) poolt, ülejäänu toksilise vaheprodukti (N-atsetüül-p-bensokviineimiin) poolt. Tavatingimustel kahjustatakse see kiiresti glutatiooni poolt ning elimineeritakse uriiniga pärast tsüsteiini ning merkaptopuriinhappega ühinemist.

Paratsetamooli poolväärtusaeg plasmas on 2 - 3 tundi. Metaboliidid väljutatakse peaaegu täielikult neerude kaudu. Mõõduka neeru- või maksapuudulikkuse korral on metabolism ning metaboliitide eliminatsioon pikenenud.

Kodeiini poolväärtusaeg plasmas on 2,5-3,5 tundi ja jaotusruumala on 3,5 l/kg. Kodeiinil on ulatuslik ja muutuv metabolism. Sidumine plasmaproteiinidega ei oma kliinilist tähendust (<10%). Kodeiin metaboliseeritakse osaliselt maksas: O-demetülatiooni teel morfiiniks (10-15% annusest) ja N-demetülatiooni teel norkodeiiniks (15-25%). Eritumine toimub peamiselt neerude kaudu muutumatuna (<10%), konjugeeritult kodeiinina (umbes 50%), konjugeeritult norkodeiinina ja morfiinina. Konjugeeritud metaboliidid eritatakse ka sapi kaudu.

## 5.3 Prekliiniline ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse testid hiirtel ja rottidel on tekitanud seedetrakti kahjustusi, verepildi muutusi ning maksa- ja neeruparenhüümi muudatusi. Samas on antud muutuste teket põhjustanud annused kümneid kordi suuremad soovitatud terapeutilistest annustest. Sellegipoolest ei soovitata paratsetamooli üle kuu aja järjest kasutada.

Kasutades maksale mittetoksilisi paratsetamooliannuseid, ei näidanud pikaajalised katsed rottide ja hiirtega olulisi genotoksilisi, teratogeenseid ega kartsinogeenseid muutusi.

Paratsetamool läbib platsentaarbarjääri. Loomkatsed ning kliinilised kasutuskogemused inimestel pole näidanud mingit toksilist mõju reproduktiivsusele. Opiaatide liigne kasutamine raseduse ajal võib loote arengut aeglustada; eriti on täheldatud vastsündinute respiratoorseid vääringuid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Povidoon  
Mikrokristalliline tselluloos  
Steariinhape  
Magneesiumstearaat.

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole teada.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10, 30 ja 100 tabletti tabletipurgis (purk HD-PE plastik ja kaas LD-PE plastik).

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
Soome  
Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

441804

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

26.03.2004/28.02.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud mais 2014