

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Plivadon tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 210 mg paracetamola, 250 mg propifenazona, 10 mg kodeinfosfat hemihidrata i 25 mg kofeina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Plivadon tablete su bijele do skoro bijele, okrugle bikonveksne tablete, s natpisom PLIVADON na jednoj strani i urezom na drugoj strani tablete, promjera 13 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno liječenje akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom samog paracetamola, ibuprofena ili acetilsalicilatne kiseline.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

1-2 tablete najviše 3 puta na dan. Interval između dvije primjene lijeka mora biti najmanje 4-6 sati. Najveća dnevna doza je 6 tableta.

Trajanje liječenja potrebno je ograničiti na 3 dana. Ukoliko nije postignuto učinkovito ublažavanje boli, bolesnike/njegovatelje je potrebno savjetovati da potraže mišljenje liječnika.

Pedijatrijska populacija

Lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i bubrega

Plivadon tablete moraju se davati s oprezom bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetrene i bubrega. Primjena lijeka kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Plivadon tablete moraju se davati s oprezom starijim osobama zbog opasnosti od analgetske nefropatije.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- alergija na pirazolone ili srodne sastojke
- porfirija
- manjak enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (hemolitička anemija)
- teško oštećenje bubrežne i jetrene funkcije.
- paralitički ileus ili sumnja na postojanje paralitičkog ileusa
- žene tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6)
- bolesnici za koje se zna da su vrlo brzi metabolizatori putem CYP2D6
- djeca mlađa od 18 godina

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Plivadon tablete su kombinirani analgetik koji ne smije koristiti za dugotrajnu primjenu. Zbog sadržaja kodeina postoji rizik od razvoja ovisnosti kod kontinuirane primjene dulje od 3 dana. Moguć je nastanak simptoma ustezanja lijeka.

Oštećenje jetre i bubrega

Plivadon tablete moraju se davati s oprezom bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i bubrega, osobito pri alkoholnoj bolesti jetre gdje je rizik od predoziranja znatno veći.

Neutropenija i agranulocitoza

Opasnost od pojave neutropenije i agranulocitoze prisutna je najviše zbog sadržaja propifenazona. Ako se uz primjenu Plivadon tableta jave slijedeći simptomi: povišena temperatura, upala grla, ulceracije i čirevi u ustima, perianalni apcesi, smanjenje broja granulocita, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Lijek treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s **kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću, sa smanjenom plućnom rezervom, kardiovaskularnom bolešću i hipertrofijom prostate**. Potrebno je konzultirati liječnika prije primjene Plivadon tableta.

Osobe s **upalnom crijevnom bolešću** uz primjenu Plivadon tableta mogu razviti opstipaciju i imaju povećan rizik od razvoja toksičnog megakolona. Potrebno je konzultirati liječnika prije primjene Plivadon tableta.

Kolecistektomija

Bolesnici s kolecistektomijom u anamnezi trebaju konzultirati liječnika prije primjene Plivadon tableta jer je kod takvih bolesnika moguć nastanak pankreatitisa.

Rizik od istodobne primjene sedativa poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova

Istodobna primjena opioida i sedativa, poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrtnim ishodom. Zbog takvog rizika, istodobna primjena sa sedativima treba biti namijenjena isključivo za bolesnike za koje ne postoji mogućnost alternativnog liječenja. Ukoliko se odluči propisati lijek koji sadrži kodein istodobno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti radi znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Upravo radi toga, preporuča se informirati bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Metabolizam CYP2D6

Kodein se metabolizira preko jetrenog enzima CYP2D6 u svoj aktivni metabolit morfin. Ukoliko bolesnik ima deficijenciju ovog enzima ili ga uopće ne posjeduje, neće se postići odgovarajući analgetski učinak. Procjenjuje se da do 7 % bijele populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ukoliko je bolesnik opsežni ili vrlo brzi metabolizator, čak i kod propisanih uobičajenih doza postoji povećani rizik razvoja nuspojave zbog toksičnosti opioida. Ovi bolesnici brzo pretvaraju kodein u morfin što rezultira neočekivano višim dozama morfina u serumu.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju zbunjenost, pospanost, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i manjak apetita. U teškim slučajevima može uključivati simptome cirkulacijske i respiratorne depresije koja može ugrožavati život i vrlo rijetko biti fatalna.

Procjene prevalencije bolesnika koji su vrlo brzi metabolizatori u različitim populacijama, prikazane su sažeto u tablici ispod:

Populacija	Prevalencija %
afrička/etiopijska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bijela	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1%-2%

Starije osobe

Plivadon tablete moraju se davati s oprezom starijim osobama zbog opasnosti od analgetske nefropatije.

Pretjeranu primjenu kofeina (npr. kave, čaja itd.) treba izbjegavati za vrijeme uzimanja Plivadon tableta.

Tijekom uzimanja Plivadon tableta ne smiju se konzumirati alkoholna pića.

Lijekovi koji sadrže kodein mogu uzrokovati pozitivan rezultat anti-doping testa.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Primjena analgetika za liječenje glavobolje kroz dulje vrijeme može dovesti do pogoršanja stanja i do kronične glavobolje.

Plivadon tablete sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Plivadon tablete, odnosno njihov sastojak kodein, pojačava depresorno djelovanje alkohola i ostalih depresora središnjeg živčanog sustava (npr. opioidni analgetici, antipsihotici, anksiolitici).

Istodobna primjena opioida sa sedativima poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrtnog ishoda zbog aditivnog učinka na depresiju SŽS –a. Treba ograničiti dozu i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena mišićnih relaksansa i opioidnih analgetika može imati aditivni učinak na depresiju respiratornog sustava.

Istodobna primjena opioidnih antagonista (npr. nalokson, naltrekson, buprenorfin) može smanjiti analgetski učinak kodeina.

Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Primjena lijeka također se ne preporuča uz stimulanse središnjeg živčanog sustava, MAO inhibitore (furazolidin, prokarbazin, selegilin) i lijekove ili napitke koji sadrže kofein ili alkohol.

Veće doze kofeina iz čaja ili kave mogu izazvati dodatni stimulativni učinak (nesanica, razdražljivost).

Kodein se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6 u svoj aktivni metabolit morfin. Potreban je oprez kod istodobne primjene s induktorima i inhibitorima enzima CYP2D6. Lijekovi koji inhibiraju aktivnost enzima CYP2D6 mogu smanjiti analgetski učinak kodeina, a lijekovi koji induciraju CYP2D6 mogu pojačati nepoželjne učinke kodeina.

Istodobna primjena opioidnih analgetika i oralnih inhibitora enzima P2Y12 može odgoditi i smanjiti apsorpciju oralnih inhibitora enzima P2Y12 kao što su klopido­gre­l, prasugrel i tikagrelol, vjerojatno zbog usporenog pražnjenja želuca.

Istodobno uzimanje antikoagulansa (varfarina i drugih kumarinskih pripravaka) može pojačati rizik za razvoj krvarenja, osobito kod dugotrajnije primjene Plivadon tableta.

Brzinu apsorpcije paracetamola može povećati istodobno uzimanje metoklopramida i domperidona, a smanjiti istodobno uzimanje kolestiramina.

Istodobno uzimanje nesteroidnih antireumatika povećava rizik od nastanka nefropatije.

Preporuča se oprez pri uzimanju antihipertenziva.

Pri istodobnoj primjeni antidijaroika i antikolinergika može doći do opstipacije ili retencije mokraće.

Istodobna primjena cimetidina povećava rizik od nepovoljnih učinaka (zbunjenost, dezorijentacija, konvulzije).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu Plivadon tableta tijekom trudnoće treba izbjegavati. Primjenu lijeka treba izbjegavati i tijekom porođaja zbog opasnosti od nastanka respiratorne depresije kod novorođenčadi. Nije utvrđeno da su Plivadon tablete sigurne za primjenu u trudnoći zbog mogućeg utjecaja na fetalni razvoj i smanjenu porođajnu težinu te nastanka pobačaja povezanih s primjenom kofeina.

Dojenje

Plivadon tablete ne smiju se uzimati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Pri normalnim terapijskim dozama kodeina, njegovi aktivni metaboliti mogu biti prisutni u majčinom mlijeku u vrlo niskim dozama i malo je vjerojatno da će imati utjecaj na dojenče. Međutim, ukoliko je bolesnica vrlo brzi metabolizator putem CYP2D6, može doći do povišene razine aktivnog metabolita morfina u majčinom mlijeku što u vrlo rijetkim slučajevima može dovesti do opioidne toksičnosti u dojenčeta koja može biti fatalna.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Plivadon tablete utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima ili strojevima ako osjećaju omaglicu ili sediranost.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje su prijavljene kategorizirane su prema organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji.

Paracetamol

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

- trombocitopenija, agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava:

- anafilaksija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- svrbež, angioedem, Stevens Johnosnov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
- vrlo rijetko prijavljeni su slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:

- bronhospazam

Zabilježeni su slučajevi bronhospazma povezani s primjenom paracetamola, ali ovoj nuspojavi su obično podložni astmatičari preosjetljivi na acetilsalicilatnu kiselinu i druge nesteroidne protupalne lijekove.

Poremećaji jetre i žuči:

- poremećaji funkcije jetre

Kofein

Poremećaji središnjeg živčanog sustava:

- omaglica, nervoza

Kada se lijekovi koji sadrže kofein uzimaju istodobno s pripravcima koji sadrže kofein (npr. kava, čaj), povećava se unos kofeina i mogućnost za nastanak neželjenih učinaka kofeina kao što su nesanica, uznemirenost, anksioznost, razdražljivost, glavobolje, palpitacije i gastrointestinalni poremećaji.

Kodein

Poremećaji imunološkog sustava

- angioedem

Psihijatrijski poremećaji:

- nakon dugotrajne uporabe lijeka može se razviti ovisnost
- poremećeno stanje svijesti
- halucinacije

Poremećaji probavnog sustava:

- mučnina, povraćanje, zatvor, dispepsija, suha usta, akutni pankreatitis u bolesnika koji su bili podvrgnuti kolecistektomiji

Poremećaji živčanog sustava:

- omaglica, pogoršanje glavobolje povezane s dugotrajnom primjenom, mamurnost

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- svrbež, znojenje

Krvožilni poremećaji

- sinkopa

Propifenazon

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

- agranulocitoza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- crvenilo, urtikarija

Poremećaji probavnog sustava:

- mučnina, povraćanje, nadutost i abdominalna bol

Poremećaji imunološkog sustava:

- anafilaksija

Poremećaji živčanog sustava:

- omaglica, glavobolja, mamurnost

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Dugotrajna primjena Plivadon tableta ili primjena u dozama većim od dopuštenih može dovesti do fizičke i psihičke ovisnosti. Mogući su simptomi sustezanja nakon prekida primjene lijeka, kao što su razdražljivost i uznemirenost.

Kodein

Učinak predoziranja pojačan je pri istodobnoj primjeni alkohola ili psihotropnih lijekova.

Simptomi:

Predoziranje je karakterizirano mučninom i povraćanjem u prvoj fazi.

Akutna depresija centra za disanje može dovesti do cijanoze, usporenog disanja, mamurnosti, ataksije i rjeđe plućnog edema. Mogući su: mioza, konvulzije, kolaps i retencija mokraće. Opaženi su znakovi otpuštanja histamina.

Liječenje:

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene simptomatske i potporne mjere, uključujući osiguranje prohodnosti dišnih putova i praćenje vitalnih znakova dok bolesnik ne bude stabilan. Ukoliko je do predoziranja došlo unutar jednog sata od primjene više od 350 mg ili kod djece više od 5mg/kg kodeina treba uzeti u obzir primjenu aktivnog ugljena.

Ukoliko dođe do respiratorne depresije treba primijeniti nalokson. Nalokson je kompetitivni antagonist i ima kratak poluvijek života te su potrebne visoke i višekratne doze naloksona u slučaju ozbiljnog trovanja. Potrebno je praćenje bolesnika najmanje 4 h nakon primjene, a u slučaju primjene oblika s produljenim otpuštanjem, kroz 8 h nakon primjene.

Paracetamol

Moguće je oštećenje jetre u odraslih koji su uzeli 10 i više grama paracetamola uslijed nakupljanja toksičnih metabolita koji ireverzibilno zaostaju u tkivu jetre. U normalnim dozama paracetamol se metabolizira uz glukuronsku i sulfatnu kiselinu u netoksične konjugate koji se izlučuju u urin. Primjena 5 ili više grama paracetamola može dovesti do oštećenja i do zatajenja jetre ukoliko bolesnik ima čimbenike rizika (vidjeti tekst niže).

Čimbenici rizika:

Ako je bolesnik na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, gospinom travom ili drugim lijekovima koji induciraju jetrene enzime, ili redovito primjenjuje etanol u količinama većima od preporučenih, ili ima smanjenju količinu glutaciona (npr. u sljedećim stanjima: pothranjenost, cistična fibroza, HIV infekcije, gladovanje, kaheksija).

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom unutar prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bolovi u trbuhu. Oštećenje jetre može se dijagnosticirati 12-48 sati nakon primjene. Mogu nastati abnormalnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. U teškim trovanjima, zatajenje jetre može dovesti do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, cerebralnog edema i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, na što upućuje bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može nastati čak i u odsutnosti ozbiljnih oštećenja jetre. Zabilježeni su slučajevi srčane aritmije i pankreatitisa.

Liječenje

Od izuzetnog je značaja odmah započeti liječenje predoziranja paracetamolom. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnika treba odmah uputiti u bolnicu kako bi primio hitnu medicinsku pomoć. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje i ne odražavati težinu predoziranja ili rizik od oštećenja organa.

Treba uzeti u obzir liječenje aktivnim ugljenom ako je do predoziranja došlo unutar 1 sata od primjene paracetamola. Koncentraciju paracetamola u plazmi treba mjeriti 4 sata nakon primjene paracetamola ili kasnije (ranije izmjerene koncentracije paracetamola su nepouzdanе). Liječenje s N-acetilcisteinom može se započeti unutar 24 sata nakon primjene paracetamola, međutim, maksimalni zaštitni učinak je 8 sati nakon primjene. Učinkovitost antidota se brzo smanjuje nakon tog vremena. Ako je potrebno, bolesniku treba dati intravenski N-acetilcistein u skladu s propisanim doziranjem. Ako bolesnik ne povraća, moguća je oralna primjena metionina kao alternativno liječenje u udaljenim

područjima izvan bolnice.

Kofein

Simptomi i znakovi

Predoziranje kofeinom može uzrokovati bol u epigastriju, povraćanje, diurezu, tahikardiju ili srčane aritmije, stimulaciju SŽS (nesanicu, nemir, uzbuđenje, agitaciju, nervozu, tremor i konvulzije).

Liječenje

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene potporne mjere npr. hidrataciju i praćenje vitalnih znakova. Primjena aktivnog ugljena može biti učinkovita unutar prvog sata nakon predoziranja kofeinom, ali se o primjeni aktivnog ugljena može razmisliti i u slučaju da je do predoziranja došlo unutar 4 sata. Učinci predoziranja na SŽS mogu se liječiti intravenskim sedativima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: N02BE51 – analgetici; ostali analgetici i antipiretici.

Plivadon tablete predstavljaju kombinirani lijek s analgetičkim i antipiretičkim učincima.

Brzo se apsorbiraju iz probavnog sustava i počinju djelovati već tijekom pola sata.

Propifenazon je pirazolonski derivat s blagim analgetičkim i umjerenim protuupalnim i antipiretskim učinkom.

Paracetamol ima analgetički i antipiretički učinak.

Oba sastojka svoje učinke ostvaruju sprečavanjem sinteze prostaglandina.

Kodein je slabi analgetik s centralnim djelovanjem i blagi antitusik.

Učinak kodeina postiže se putem μ -opioidnih receptora, iako kodein ima slabi afinitet za navedene receptore. Do analgetskog učinka zapravo dolazi radi njegove konverzije u morfin. Kodein se pokazao učinkovit, posebno u kombinaciji s drugim analgeticima kao što je paracetamol, kod akutne noćiceptivne boli.

Kofein se dodaje analgeticima radi pojačanja analgetskog učinka i bolje apsorpcije iz probavnog sustava.

Kombinacijom umjerenih analgetika, blagog opioida i kofeina postiže se snažan analgetički i dobar antipiretički učinak.

Plivadon tablete osobito su korisne bolesnicima koji ne smiju uzimati acetilsalicilatnu kiselinu zbog probavnih tegoba, sklonosti krvarenju ili preosjetljivosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Propifenazon se brzo i dobro apsorbira. Poluvijek eliminacije iznosi oko 2 sata. Za bjelančevine plazme veže se oko 40%. Biotransformira se najvećim dijelom u norpropifenazon koji se izlučuje mokraćom u obliku glukuronida. Samo se mala količina izluči u nepromijenjenom obliku.

Paracetamol se dobro apsorbira iz probavnog sustava. Najvišu serumsku razinu postiže za 1/2 do 2 sata. Slabo se veže za bjelančevine plazme. Izlučuje se putem bubrega najvećim dijelom u obliku glukuronida i sulfata, a manje od 5 % ga se izluči nepromijenjeno.

Kodein se apsorbira iz probavnog sustava i najviša koncentracija postiže se za sat vremena. Bioraspoloživost mu iznosi oko 53 %. Prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, a nalazi se i u mlijeku. Veoma se slabo veže na bjelančevine plazme. Metabolizira se u jetri. Poluvijek eliminacije je oko 3 sata. Brzo se izlučuje, uglavnom mokraćom, oko 70 % se izluči nepromijenjeno, dok se ostatak izlučuje u obliku metabolita (oko 10 % od primijenjene doze se demetilira u morfin, koji može biti odgovoran za njegovu analgetsku aktivnost).

Kofein se dobro apsorbira. Veže se oko 17 % na bjelančevine plazme. Vrlo je lipofilan pa se dobro raspodjeljuje po tkivima, osobito u mozgu. Poluvrijeme eliminacije je oko 3 sata. Metabolizira se najprije u dimetilksantin, a zatim u metilksantin te u metilmokraćnu kiselinu. Oko 70 % doze izluči se mokraćom, najviše u obliku metabolita, a samo 3 % nepromijenjen.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Maksimalna preporučena oralna dnevna doza paracetamola iznosi 4 g što je oko 6 puta manja doza od LD₅₀ u miševa, odnosno oko 40 puta manja doza od LD₅₀ u štakora i zamoraca.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola nisu dostupna.

Kronična primjena paracetamola štakorima u dozama višestruko većim od terapijskih uzrokuje smanjenje težine testisa i oštećuje spermatogenezu. Kronična primjena suprafarmakoloških doza miševima smanjuje plodnost.

Predoziranje paracetamolom u životinja uzrokuje submasivnu degeneraciju i centrolobularnu nekrozu jetre, te bubrežnu tubularnu nekrozu. Mehanizam oštećenja posredovan je viškom metabolita paracetamola zbog ograničenog kapaciteta konjugacije s glutationom.

Paracetamol nije pokazao mutagene učinke u rasponu koncentracija 0,1-50 mg po ploči u Ames testu.

Iako je mikronukleusni test pokazao klastogenu aktivnost paracetamola, karcinogeni je učinak u eksperimentalnih životinja dvojbjen. Paracetamol je hepatotoksičan u više sojeva miševa. Karcinogeni je učinak pokazao u soju IF, dok u B6C3F1 miševa nije bio karcinogen.

Ispitivanja u životinja pokazala su da kodein u dozi od 100 mg/kg uzrokuje odgođenu osifikaciju kostiju u miševa, a u dozi od 120 mg/kg povećanu učestalost resorpcije ploda u štakora.

Ispitivanja u životinja pokazala su da kofein uzrokuje koštane abnormalnosti falangi prstiju kad se daje u veoma velikim dozama (50 do 100 mg/kg) te da usporava koštani razvoj kad se daje u manjim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

poliakrilat, 40 postotna raspršina

kopovidon

povidon

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

škrob, prethodno geliran

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

talk

magnezijev stearat

hidrogenizirano biljno ulje, vrste I

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1x10) tableta u narančastom blister (PVC/PVdC//Al) pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-305690307

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09.studeni.1993.
Datum posljednje obnove: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. lipnja 2023.