

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

Plivadon tablete su indicirane za 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 do najviše tri 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.

Plivadon se ne smije uzimati dulje nego što je potrebno.

Pedijatrijska populacija

Lijek je kontraindiciran u djece mlađe od 18 godina (vidjeti dio 4.3.).

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i bubrega

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

Starije osobe

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

Način primjene

Kroz usta.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Plivadon potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjericama za liječenje boli. Tijekom liječenja u slučaju izdavanja recepta potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i po potrebi prilagodilo doziranje. Kada bolesniku više nije potrebna terapija kodeinom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

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 se ne smije upotrebljavati za dugotrajnu primjenu. Zbog sadržaja kodeina, postoji rizik od razvoja ovisnosti kod kontinuirane primjene dulje od 3 dana. Moguć je nastanak simptoma ustezanja od lijeka.

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Kod ponavljane primjene opioida kao što je Plivadon mogu se razviti tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Ponavljana primjena lijeka Plivadon može dovesti do OUD-a. Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Plivadon mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Plivadon i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnike je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno

primjenjivanih opioda i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Kao i kod drugih opioda, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na veću dozu kodeina nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije uzrokovane opioidom. Može biti indicirano smanjenje doze ili ponovna procjena liječenja.

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

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

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.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje funkcije bubrega i sepsa, ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

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

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

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

Poremećaji jetre i žuči

Kodein može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, čime se povećava rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim sustavom i pankreatitisom. Stoga se lijekovi koji sadrže kodein moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s pankreatitisom i bolestima žučnog sustava.

Neutropenija i agranulocitoza

Opasnost od pojave neutropenije i agranulocitoze prisutna je najviše zbog sadržaja propifenazona. Primjenu lijeka treba odmah prekinuti ako se jave sljedeći simptomi: povišena temperatura, upala grla, ulceracije i čirevi u ustima, perianalni apscesi, smanjenje broja granulocita.

Kolecistektomija

Bolesnici s kolecistektomijom u anamnezi trebaju konzultirati liječnika prije primjene Plivadon tableta jer u takvih bolesnika moguć je 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 u bolesnika u kojih ne postoji mogućnost alternativnog liječenja. Ukoliko se istodobno sa sedativima odluči propisati lijek koji sadrži kodein, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-a koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida

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

Metabolizam putem CYP2D6

Kodein se metabolizira putem 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 od razvoja nuspojava zbog toksičnosti opioida. Ovi bolesnici brzo pretvaraju kodein u morfin, što rezultira neočekivano višim koncentracijama 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 smrtonosna.

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% - 6,5%
azijska	1,2% - 2%
bijela	3,6% - 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1% - 2%

Starije osobe

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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 djelatna tvar 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 središnjeg živčanog sustava. 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 lijeka Plivadona i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka se ne preporučuje 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 štetne 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 povećati rizik od razvoja 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.

Preporučuje se oprez pri uzimanju antihipertenziva.

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

Istodobna primjena cimetidina povećava rizik od štetnih 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 zbog piroglutamatne acidoze, 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 u novorođenčadi.

Nije utvrđena sigurnost primjene u trudnoći zbog mogućeg utjecaja na fetalni razvoj i smanjenu porođajnu težinu te nastanka pobačaja povezanih s primjenom kofeina.

Dojenje

Plivadon tablete kontraindicirane su tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Pri normalnim terapijskim dozama kodeina, njegovi aktivni metaboliti mogu biti prisutni u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama 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 smrtonosna.

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 sedaciju.

4.8. Nuspojave

Prijavljene nuspojave kategorizirane su u skladu s MedDRA klasifikacijom prema organskim sustavima.

Paracetamol

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

- trombocitopenija, agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava:

- anafilaksija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

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

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

- bronhospazam

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

Poremećaji jetre i žuči:

- poremećaji funkcije jetre

Poremećaji metabolizma i prehrane:

- metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom (nepoznata učestalost)

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutaciona u tih bolesnika.

Kofein

Psihijatrijski poremećaji:

- nervoza

Poremećaji živčanog sustava:

- omaglica

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 jetre i žuči

- disfunkcija Oddijeva sfinktera

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, pankreatitis, uključujući akutni pankreatitis u bolesnika koji su bili podvrgnuti kolecistektomiji

Poremećaji živčanog sustava:

- omaglica, pogoršanje glavobolje povezane s dugotrajnom primjenom, mamurnost
- sinkopa

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- svrbež, znojenje

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

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka Plivadona može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od razvoja ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidima (vidjeti dio 4.4).

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 nuspojave **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

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

Kodein

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

Simptomi

Predožiranje 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 u odraslih ili više od 5 mg/kg u djece, treba uzeti u obzir primjenu aktivnog ugljena.

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

Paracetamol

Moguće je oštećenje jetre u odraslih koji su uzeli 10 i više grama paracetamola uslijed nakupljanja toksičnih metabolita koji se ireverzibilno vežu u tkivu jetre. U normalnim dozama paracetamol se metabolizira pomoću glukuronske i sulfatne kiseline u netoksične konjugate koji se izlučuju u urin. Primjena 5 ili više grama paracetamola može dovesti do oštećenja i zatajenja jetre ukoliko bolesnik ima čimbenike rizika kao što su:

- dugotrajna terapija karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, gospinom travom ili drugim lijekovima koji induciraju jetrene enzime
- redovita primjena etanola u količinama većima od preporučenih
- smanjena količina 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 ili kasnije (ranije izmjerene koncentracije paracetamola su nepouzdana). Liječenje 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 intravenski primijeniti 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 središnjeg živčanog sustava (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 unutar 4 sata od predoziranja. Učinci predoziranja na središnji živčani sustav mogu se liječiti intravenskim sedativima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali analgetici i antipiretici; ATK oznaka: N02BE51.

Plivadon tablete predstavljaju kombinirani lijek s analgetičkim i antipiretičkim učincima.

Lijek se brzo apsorbira iz probavnog sustava i počinje djelovati već tijekom pola sata.

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

Paracetamol ima analgetički i antipiretički učinak.

Obje djelatne tvari svoje učinke ostvaruju sprečavanjem sinteze prostaglandina.

Kodein je slabi analgetik s centralnim djelovanjem te blagi antitusik.

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

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 prikladne bolesnicima koji ne smiju uzimati acetilsalicilatnu kiselinu zbog probavnih tegoba, sklonosti krvarenju ili preosjetljivosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Propifenazon se brzo i dobro apsorbira. Poluvrijeme 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% se izluči nepromijenjeno.

Kodein se apsorbira iz probavnog sustava i najviša koncentracija postiže se za jedan sat. Bioraspoloživost 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, a poluvrijeme eliminacije je oko 3 sata. Brzo se izlučuje mokraćom, oko 70% nepromijenjeno, dok se ostatak izlučuje u obliku

metabolita (oko 10% 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 raspođjeljuje u 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 niža doza od LD₅₀ u miševa, odnosno oko 40 puta niža 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 u štakora u dozama višestruko većim od terapijskih uzrokuje smanjenje težine testisa i oštećuje spermatogenezu. Kronična primjena suprafarmakoloških doza u miševa 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 Amesovom testu.

Iako je mikronukleus 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 kada se primjenjuje u vrlo visokim dozama (50 do 100 mg/kg) te usporava koštani razvoj u nižim 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 primjenjivo.

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) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-305690307

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. svibnja 2026.