

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PLIVADON tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 210 mg paracetamola, 250 mg propifenazona, 25 mg kofeina in 10 mg kodeinijevega fosfata hemihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Plivadon tablete so bele ali skoraj bele, zaobljene, izbočene na obeh straneh, z vtisnjenim napisom PLIVADON na eni strani in zarezo na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Plivadon je indicirano za zdravljenje blagih do zmerno hudih bolečin (glavobol, migrena, zobobol, nevralgija, nevritis, išias, mialgija, artralgijske bolečine po operaciji in poškodbi) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

Priporočeni odmerek je 1 do 2 tableti največ trikrat dnevno.

Največji priporočeni odmerek je 6 tablet dnevno. Uporaba zdravila je omejena na največ 3 zaporedne dni. Če se ne doseže učinkovito lajšanje bolečin, je treba bolnikom/skrbnikom svetovati, da poiščejo nasvet zdravnika.

Pediatrska populacija:

Zdravilo Plivadon se ne priporoča otrokom mlajšim od 18 let.

Učinkovina kodein se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let, zaradi tveganja za opioidno toksičnost, ki je posledica različnega in nepredvidljivega metabolizma kodeina v morfin (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter in ledvic

Previdnost je potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali ledvic. Uporaba zdravila pri bolnikih z resno okvaro jeter ali ledvic je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starostniki:

Zaradi nevarnosti analgetične nefropatije je treba pri starostnikih zdravilo Plivadon uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Plivadon se lahko vzame na tešče ali skupaj s hrano.

Zdravilo Plivadon naj se ne uporablja z alkoholnimi pijačami.

Med uporabo zdravila Plivadon se je potrebno izogibati prekomernemu uživanju kofeina (npr. kave, čaja, itd.).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine (paracetamol, propifenazon, kofein, kodein) ali katero koli pomožno snov,
- porfirija,
- pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze,
- resna okvara delovanja jeter ali ledvic,
- kodein je kontraindiciran pri obstoječem paralitičnem ileusu ali sumu nanj,
- pediatrični bolniki (0 – 18 let), ki so prestali tonzilektomijo in/ali adenoidektomijo zaradi sindroma obstruktivne apneje v spanju, ki bi imela za posledico razvoj resnih in življenjsko ogrožajočih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4),
- bolniki, za katere je znano, da imajo zelo hiter metabolizem z encimom CYP2D6,
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Plivadon je kombiniran analgetik in ni primeren za dolgotrajno uporabo.

Ker vsebuje kodein, obstaja tveganje za pojav odvisnosti, če se zdravilo Plivadon uporablja več kot 3 zaporedne dni. Možen je pojav odtegnitvenih simptomov.

Zdravilo Plivadon lahko prikrije vročino ob okužbi. Ob vročini brez znanega vzroka naj jemanje brez posveta z zdravnikom ne traja več kot 3 dni.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali ledvic, zlasti pri alkoholni bolezni jeter, kjer je tveganje za preveliko odmerjanje bistveno večje (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna pri starostnikih zaradi tveganja za razvoj analgetične nefropatije (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvaro kostnega mozga, alkoholikih, pri preobčutljivosti za druga nesteroidna protivnetna zdravila, pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, z zmanjšano pljučno rezervo, z boleznimi srca in ožilja ter hipertrofijo prostate.

Prisotno je tveganje za pojav nevtropenije in agranulocitoze, predvsem zaradi vsebnosti propifenazona. Če se med uporabo zdravila Plivadon pojavijo simptomi teh reakcij (npr. povišana telesna temperatura, vneto grlo, ulceracije in razjede v ustih, perianalni abscesi, granulocitopenija), je potrebno zdravljenje nemudoma prekiniti.

Bolniki z vnetno boleznijo črevesja so lahko bolj občutljivi na zaprtje, ki ga lahko povzroči kodein, in imajo lahko povečano tveganje za toksični megakolon.

Bolniki s holecistektomijo v anamnezi se morajo pred uporabo zdravila Plivadon posvetovati z zdravnikom zaradi možnosti razvoja pankreatitisa.

Med uporabo zdravila Plivadon se je potrebno izogibati prekomernemu uživanju kofeina (npr. kave, čaja, itd.).

Zdravilo Plivadon naj se ne uporablja z alkoholnimi pijačami.

Zloraba zdravila lahko privede do trajne okvare ledvic.

Tveganje pri sočasni uporabi sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba zdravila Plivadon (ki vsebuje učinkovino kodein) in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil omejeno le na bolnike, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Če se odločite za sočasno zdravljenje z zdravilom Plivadon, ki vsebuje kodein ter sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najnižji še učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zaradi tega je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihove negovalce, da so pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

CYP2D6 metabolizem

Kodein se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6 v aktivni metabolit morfin. Če ima bolnik pomanjkanje ali odsotnost tega encima, se zadosten analgetični učinek ne doseže. Ocenjujejo, da ima to pomanjkanje do 7 % kavkazijske populacije. Če pa bolnik obsežno ali zelo hitro metabolizira, obstaja povečano tveganje za razvoj neželenih učinkov opioidne toksičnosti tudi pri predpisanih odmerkih. Ti bolniki hitro pretvarjajo kodein v morfin, kar ima za posledico višje serumske koncentracije morfina kot pričakovano.

Glavni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, somnolenco, plitko dihanje, majhne zenice, navzeo, bruhanje, zaprtje in pomanjkanje apetita. V hujših primerih to lahko vključuje simptome depresije cirkulatornega in respiratornega sistema, ki je lahko življenjsko ogrožajoča in zelo redko smrtna.

Ocena prevalence zelo hitrih metabolizmov v različnih populacijah je povzeta spodaj:

Populacija	Prevalenca %
Afriška/Etiopijska	29 %
Afriško-ameriška	3,4 % do 6,5 %
Azijska	1,2 % do 2 %
Kavkazijska	3,6 % do 6,5 %
Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severno evropejska	1 % do 2 %

Postoperativna uporaba pri otrocih

V literaturi so objavili poročila, da je dajanje kodeina po operacijah pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje v spanju, vodilo do redkih, a življenjsko ogrožajočih neželenih učinkov, vključno s smrtjo (glejte tudi poglavje 4.3). Vsi otroci so prejeli odmerek kodeina, ki je bil v ustreznem območju odmerjanja, kljub temu pa obstajajo dokazi, da so imeli ti otroci sposobnost zelo hitrega ali obsežnega metaboliziranja kodeina v morfin.

Otroci z omejeno respiratorno funkcijo

Kodein se ne priporoča za uporabo pri otrocih pri katerih je respiratorna funkcija lahko omejena, vključno z nevromuskularnimi obolenji, hudimi kardiološkimi ali respiratornimi stanji, infekcijami zgornjega respiratornega trakta ali pljuč, številnimi travmatološkimi ali

obsežnimi operativnimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome morfinske toksičnosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Plivadon oziroma njegova sestavina kodein zveča depresorno delovanje alkohola in drugih depresorjev osrednjega živčevja (opioidni analgetiki, anksiolitiki, pomirjevala, uspavala, antiepileptiki, antidepresivi, antipsihotiki, antihistaminiki).

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, povečuje tveganje sedacije, depresije dihanja, kome in smrti zaradi aditivnega učinka depresije na CŽS. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Plivadon ni priporočljivo uporabljati s spodbujevalci centralnega živčnega sistema (npr. nikotin, amfetamin), zaviralci MAO (furazolidin, prokarbazin, selegilin) in zdravili ali pijačami, ki vsebujejo kofein ali alkohol.

Večje količine kofeina iz čaja ali kave lahko okrepijo stimulativen učinek (nespečnost, razdražljivost).

Sočasna uporaba antikoagulantov (varfarina in drugih kumarinov) lahko zveča tveganje za pojav krvavitev, zlasti pri trajni uporabi zdravila Plivadon.

Metoklopramid ali domperidon lahko zvečata, holestiramin pa zmanjša hitrost absorpcije paracetamola.

Sočasna dolgotrajna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil zveča tveganje za analgetično nefropatijo.

Uporaba skupaj z drugimi antidiaroiiki in antiholinergiki lahko povzroči hudo zaprtje in zastoj urina.

Pri uporabi antihipertenzivnih zdravil je potrebna previdnost.

Če bolniki jemljejo zdravila za zdravljenje AIDSa (zidovudin), se morajo prej posvetovati z zdravnikom.

Kofein okrepi draženje želodčne sluznice zaradi acetilsalicilne kisline.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi kombinacije paracetamola, propifenazona, kofeina in kodeinijevega fosfata hemihidrata pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Plivadon se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Uporabi zdravila Plivadon se je treba izogibati tudi med porodom, zaradi tveganja za pojav respiratorne depresije pri novorojenčkih.

Varnost uporabe zdravila Plivadon med nosečnostjo ni bila potrjena, zaradi možnega vpliva na razvoj ploda, zmanjšanje porodne telesne teže in pojava splava, povezanega z uporabo kofeina.

Raziskave na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Paracetamol

Veliko število podatkov o uporabi pri nosečnicah ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate.

Dojenje

Uporaba zdravila Plivadon je kontraindicirana pri doječih materah.

Pri normalnih terapevtskih odmerkih je lahko kodein in njegov aktivni metabolit prisoten v materinem mleku v zelo nizkih odmerkih in je zato malo verjetno, da bo imel neželeni učinek na dojenega otroka.

Pri doječih materah, ki zelo hitro metabolizirajo kodein z encimom CYP2D6, se v materinem mleku pojavijo višje koncentracije aktivnega metabolita, morfina, in imajo v zelo redkih primerih lahko za posledico simptome opioidne toksičnosti pri dojenčku (npr. zaspanost, hipotonijo in težave pri dojenju ali dihanju). V resnejših primerih se lahko pojavi respiratorna depresija in smrt.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Plivadon na plodnost pri ljudeh. Za predklinične podatke o vplivu zdravila na plodnost pri živalih glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Plivadon, zlasti veliki odmerki, lahko vplivajo na bolnike, ki vozijo ali upravljajo s stroji, zato jih je treba opozoriti na te učinke. Bolnikom se svetuje, da ne upravljajo vozil ali strojev, če so omotični ali se počutijo sedirani.

4.8 Neželeni učinki

Paracetamol

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- trombocitopenija, agranulocitoza

Bolezni imunskega sistema

- anafilaksija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- bronhospazem

Poročali so o primerih bronhospazma povezanega z uporabo paracetamola. Vendar pa so na ta neželeni učinek običajno občutljivi astmatiki, ki so občutljivi na aspirin in druga nesteroidna protivnetna zdravila.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- motnje delovanja jeter

Bolezni kože in podkožja

- srbenje, angioedem

Pri jemanju paracetamola so poročali o zelo redkih primerih resnih kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Kofein

Bolezni živčevja

- omotica, živčnost

Pri sočasni uporabi zdravil, ki vsebujejo kofein in pripravkov, ki vsebujejo čaj (npr. kava, čaj), se poveča vnos kofeina in s tem večja možnost za pojav s kofeinom povezanih neželenih učinkov kot so nespečnost, agitiranost, tesnoba, razdražljivost, glavoboli, palpitacije in težave s prebavili.

Kodein

Psihiatrične motnje

Pri uporabi, daljši kot 3 zaporedne dni, se lahko pojavi odvisnost.

Bolezni živčevja

- omotica, poslabšanje glavobola povezanega z dolgotrajno uporabo zdravila, zaspanost

Bolezni prebavil

- navzea bruhanje, zaprtje, dispepsija, suha usta, akutni pankreatitis pri bolnikih, ki so jim operacijsko odstranili žolčnik

Bolezni kože in podkožja

- srbenje, čezmerno znojenje

Propifenazon

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- agranulocitoza

Bolezni imunskega sistema

- anafilaksija

Bolezni živčevja

- omotica, glavobol, zaspanost

Bolezni prebavil

- navzea bruhanje, napet trebuh, bolečine v trebuhu

Bolezni kože in podkožja

- eritem, urtikarija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Dolgotrajna uporaba zdravila Plivadon ali uporaba odmerkov, ki presegajo priporočene, lahko vodi k fizični in psihični odvisnosti. Po prekinitvi uporabe zdravila se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, kot so razdražljivost in občutek tesnobe.

Kodein

Učinki prevelikega odmerjanja se povečajo ob sočasni uporabi alkohola ali psihotropnih zdravil.

Simptomi:

Za prvo stopnjo prevelikega odmerjanja sta značilna navzea in bruhanje. Akutna depresija respiratornega centra lahko vodi do cianoze, nižje hitrosti dihanja, zaspanosti, ataksije in redko pljučnega edema. Drugi simptomi, ki se lahko pojavijo so: miozitis, konvulzije, kolaps in zadrževanje urina. Opazili so tudi znake sproščanja histamina.

Zdravljenje:

V primeru prekomernega odmerjanja je potrebno uvesti običajne simptomatske in podporne ukrepe, vključno z zagotavljanjem prehodnosti dihalnih poti in spremljanjem vitalnih znakov. Če je do prekomernega odmerjanja prišlo v času ene ure od prejema več kot 350 mg kodeina pri odraslih ali več kot 5 mg/kg pri otrocih, je potrebno upoštevati možnost uporabe aktivnega oglja.

V primeru pojava respiratorne depresije, je treba uporabiti nalokson. Nalokson je kompetitivni antagonist s kratko razpolovno dobo, zato je treba v primeru hude zastrupitve uporabiti velike ponavljajoče odmerke naloksona. Bolnike je potrebno spremljati vsaj 4 ure po odmerjanju oziroma 8 ur po odmerjanju, če je bila uporabljena oblika s počasnim sproščanjem.

Paracetamol

Pri bolnikih, ki so uporabili 10 g paracetamola ali več, se lahko pojavi okvara jeter. Uporaba 5 g paracetamola ali več pri bolnikih, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja (glejte spodaj), lahko vodi do okvare jeter.

Dejavniki tveganja:

Če je bolnik deležen dolgotrajnega zdravljenja s karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, šentjanževko ali drugim zdravilom, ki inducira jetrne encime ali redno prejema etanol v količinah, ki presegajo priporočene ali je pri njem prisotna zmanjšana količina glutaciona, in sicer v naslednjih primerih: motnje hranjenja, cistična fibroza, okužba s HIV, stradanje, kaheksija.

Simptomi:

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola, ki se pojavijo v prvih 24 urah so bledica, navzea bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Okvaro jeter je mogoče diagnosticirati 12 do 48 ur po odmerjanju. Pojavijo se lahko nepravilnosti v presnovi glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko odpovedovanje jeter vodi k pojavu encefalopatije, krvavitv, hipoglikemije, možganskega edema in smrti. Akutno odpovedovanje ledvic z akutno tubularno nekrozo, kar se kaže z bolečinami v ledvenem predelu, hematurijo in

proteinurijo, se lahko pojavi tudi ob odsotnosti resne okvare jeter. Poročali so tudi o pojavu primerov srčne aritmije in pankreatitisa.

Zdravljenje:

Po prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnja uvedba zdravljenja ključnega pomena. Kljub odsotnosti pomembnejših zgodnjih simptomov, je potrebno bolnika hospitalizirati ter mu nuditi nujno medicinsko pomoč. Simptomi so lahko omejeni na navzeo ali bruhanje in ne odražajo resnosti prevelikega odmerjanja ali tveganja za okvaro organov.

Če je do prevelikega odmerjanja prišlo v prvi uri pred hospitalizacijo, je potrebno premisliti o uporabi aktivnega oglja. Po odmerjanju paracetamola je treba izmeriti koncentracijo paracetamola v plazmi (zgodnejše meritve koncentracij niso zanesljive). Zdravljenje z N-acetilcisteinom se lahko uvede v 24 urah po uporabi paracetamola, vendar je največji varovalni učinek zdravila dosežen 8 ur po uporabi. Po tem se učinkovitost protistrupa hitro zmanjša. Če je potrebno, se pri bolniku N-acetilcistein uporabi intravensko, v skladu s predpisanim odmerjanjem. Če bolnik ne bruha, je možna peroralna uporaba metionina, in sicer kot alternativna oblika zdravljenja v bolj oddaljenih krajih izven bolnišnice.

Kofein

Simptomi:

Prekomerno odmerjanje kofeina lahko povzroči epigastrične bolečine, bruhanje, poliurijo, tahikardijo ali srčne aritmije, stimulacijo CZS (nespečnost, nemirnost, vznemirjenost, razdražljivost, živčnost, tremor in konvulzije).

Zdravljenje:

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno uvesti običajne podporne ukrepe (npr. hidracija in spremljanje vitalnih znakov). Uporaba aktivnega oglja je lahko učinkovita v prvi uri po prekomernem odmerjanju kofeina. O njegovi uporabi pa se lahko razmisli tudi, če je od prevelikega odmerjanja preteklo največ 4 ure. Zdravljenje učinkov prevelikega odmerjanja na CZS je mogoče z intravenskimi pomirjevali.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi analgetiki in antipiretiki, oznaka ATC: N02BE51.

Zdravilo Plivadon deluje analgetično in antipiretično. Učinkovine se iz prebavil absorbirajo hitro in začnejo učinkovati že pol ure po zaužitju zdravila.

Propifenazon je pirazolonski derivat z blagim analgetičnim ter zmernim protivnetnim in antipiretičnim učinkom. Tudi paracetamol deluje analgetično in antipiretično.

Obe učinkovini zavirata sintezo prostaglandinov.

Kodein je centralno delujoč, šibek, opioidni analgetik in blag antitusik. Kot dodatek k ostalima analgetikoma okrepi njuno delovanje in izboljša absorpcijo iz prebavil. Kodein deluje na μ opioidne receptorje; vendar ima kodein nizko afiniteto za te receptorje in je njegov analgetični učinek posledica transformacije v morfin. Kodein je v kombinaciji z drugimi analgetiki, kot je npr. paracetamol, pokazal učinkovitost pri akutni nociceptivni bolečini.

Kombinacija zmernih analgetikov in blagega opioida zagotavlja močan analgetični in dober antipiretični učinek.

Zdravilo Plivadon je primerno za osebe, ki zaradi prebavnih težav, nagnjenosti h krvavitvam ali preobčutljivosti ne smejo jemati acetilsalicilne kisline.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Propifenazon

Absorpcija: Propifenazon se absorbira hitro in dobro.

Porazdelitev: Na beljakovine plazme se veže 40 % učinkovine.

Biotransformacija: Presnavlja se predvsem v norpropifenazon, ki se v obliki glukuronida izloča z urinom.

Izločanje: V nespremenjeni obliki se ga izloči zelo malo. Razpolovna doba izločanja je približno 2 uri.

Paracetamol

Absorpcija: Paracetamol se iz prebavil dobro absorbira. Koncentracija v serumu je največja pol ure do dve uri po zaužitju.

Porazdelitev: Slabo se veže na beljakovine plazme.

Izločanje: Izloča se preko ledvic, največ v obliki glukuronida in sulfata, manj kot 5 % pa se ga izloči nespremenjenega.

Kodein

Absorpcija: Kodein se dobro absorbira iz prebavil. Koncentracija v serumu je največja eno uro po zaužitju.

Porazdelitev: Zelo slabo se veže na beljakovine plazme. Biološka uporabnost je 53 %.

Izločanje: Prehaja krvno-možgansko pregrado in se izloča z materinim mlekom. Razpolovna doba izločanja je približno 3 ure. Izloča se hitro in večinoma z urinom. 70 % se ga izloči nespremenjenega, preostanek pa v obliki metabolitov.

Kofein

Absorpcija: Kofein se dobro absorbira iz prebavil.

Porazdelitev: Na beljakovine plazme se ga veže približno 17 %. Kofein je zelo lipofilen, zato se dobro razporeja v tkiva, zlasti v možgane.

biotransformacija: Presnavlja se najprej v dimetilksantin, nato v metilksantin ter v metilsečno kislino.

Izločanje: Približno 70 % odmerka se izloči z urinom (večinoma v obliki metabolitov). V nespremenjeni obliki se izloči le 3 % učinkovine. Razpolovna doba izločanja je 3 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največji priporočen peroralni odmerek *paracetamola* je 4 g dnevno, kar je 6-krat manj od LD₅₀ pri miših in 40-krat manj od LD₅₀ pri podganah in budrah.

Običajnih študij z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti paracetamola na sposobnost razmnoževanja in razvoja ni na voljo.

Pri podganah, ki so dlje časa prejemale odmerke paracetamola, ki so bili večkratnik terapevtskih odmerkov, so zabeležili zmanjšano maso testisov in motnje spermatogeneze. Pri miših se je ob dolgotrajni aplikaciji odmerkov, večjih od terapevtskih, zmanjšala plodnost.

Pri živalih so se ob prevelikem odmerjanju pojavile submasivna degeneracija in centrolobularna nekroza jeter ter nekroza ledvičnih tubulov. Poškodbe povzroča presežek metabolitov paracetamola, saj jih je več kot glutathiona.

Mutagenih lastnosti paracetamola (koncentracije 0,1 do 50 mg na ploščo) z Amesovim testom niso zabeležili.

Čeprav je mikronukleusni test potrdil klastogeno delovanje paracetamola, pa je bil njegov karcinogeni učinek pri poskusnih živalih nedoločen. Paracetamol je bil hepatotoksičen pri več sevih miši. Karcinogeno je učinkoval pri sevu IF, ne pa tudi pri sevu B6C3F1.

V raziskavah na živalih so ugotovili, da je odmerek kodeina 100 mg/kg pri miših upočasnil zakostenevanje, zaradi odmerka 120 mg/kg pa se je zvečala pogostost resorpcije ploda pri podganah.

V raziskavah na živalih so ugotovili, da povzročajo veliki odmerki kofeina (od 50 do 100 mg/kg) kostne nepravilnosti na členkih prstov in da manjši odmerki upočasnijo razvoj kosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polietilakrilat, metilmetakrilat (suha snov)
 kopovidon
 povidon
 mikrokristalna celuloza (E460)
 premreženi natrijev karmelozat (E466)
 predgelirani škrob
 brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
 smukec (E553b)
 magnezijev stearat (E470b)
 hidrogenirano rastlinsko maščobno olje

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 tabletami.

Oranžen pretisni omot iz PVC/PVdC/Al z 10 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrnite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pliva Ljubljana d.o.o.
Pot k sejmišču 35
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01264/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 4. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 1. 2023