CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FERVEX ból i gorączka EXTRA, 500 mg + 65 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera: 500 mg paracetamolu i 65 mg kofeiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód (mniej niż 23 mg na tabletkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.
Białe, podłużne tabletki, 17,0 mm x 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

FERVEX ból i gorączka EXTRA jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych w leczeniu bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz stanów gorączkowych, w tym:
- objawów związanych z zespołami grypopodobnymi i przeziębieniem,
- bólu głowy, w tym migreny,
- bólu zębów i bólu spowodowanego zabiegami stomatologicznymi,
- bólu gardła,
- bólu menstruacyjnego,
- bólu mięśni,
- bólu pourazowego.

Jeśli po upływie 3 dni (w przypadku gorączki) lub 5 dni (w przypadku bólu) nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy zwrócić się do lekarza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) i młodzież w wieku od 15 lat i masie ciała powyżej 50 kg:
1 do 2 tabletek, 3 do 4 razy na dobę (co 6–8 godzin), w zależności od potrzeb.
Maksymalna dawka dobowa: 3000 mg paracetamolu i 390 mg kofeiny (6 tabletek w ciągu doby).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat o masie ciała poniżej 50 kg:
1 tabletka, 3 do 4 razy na dobę (co 6–8 godzin), w zależności od potrzeb.
Maksymalna dawka dobowa: 2000 mg paracetamolu i 260 mg kofeiny (4 tabletki w ciągu doby).

Maksymalna dawka dobowa:
Nie stosować dawki większej niż 3 g paracetamolu na dobę, tj. 6 tabletek na dobę. Należy zawsze zachować przynajmniej 4 godzinny odstęp pomiędzy dawkami.

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego FERVEX ból i gorączka EXTRA nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek dawkę należy zmniejszyć w następujący sposób:
- Klirens kreatyniny pomiędzy 50 i 10 ml/min: 1 tabletka co 6 godzin (do 4 razy na dobę).
- Klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min: 1 tabletka co 8 godzin (do 3 razy na dobę).

Zaburzenia czynności wątroby
Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub z zespołem Gilberta powinni przyjmować ten lek z zachowaniem ostrożności. Należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy między dawkami.
Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ostre zapalenie wątroby.
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
Pacjentów należy pouczyć, że podczas stosowania produktu FERVEX ból i gorączka EXTRA, nie należy przyjmować innych leków zawierających paracetamol. W przypadku utrzymywania się lub nasilenia objawów należy skonsultować się z lekarzem.

Leku nie należy stosować do samodzielnego leczenia gorączki trwającej dłużej niż 3 dni lub nawracającej gorączki, chyba że został przepisany przez lekarza, ponieważ sytuacje te mogą wymagać oceny medycznej i leczenia.

Leku nie należy stosować do samodzielnego leczenia bólu przez okres dłuższy niż 5 dni, chyba że został przepisany przez lekarza, ponieważ intensywny i długotrwały ból może wymagać oceny lekarskiej i leczenia.

Paracetamol należy stosować ostrożnie w przypadku:
- ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs),
- zespołu Gilberta,
- niedoboru dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD),
- niedokrwistości hemolitycznej,
- pacjentów z astmą, którzy są wrażliwi na kwas acetylosalicylowy (reakcja krzyżowa).

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Pacjent powinien unikać przyjmowania zbyt dużych ilości kofeiny (kawy, herbaty i innych napojów zawierających kofeinę) podczas stosowania produktu leczniczego.

Zgłaszano przypadki martwicy wątroby związanej z przedawkowaniem paracetamolu.

Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania paracetamolu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (długotrwałe stosowanie paracetamolu może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek), z alkoholizmem i długotrwale niedożywionych.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych może powodować przewlekły ból głowy.

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż zalecana.

Należy ostrzec sportowców, że produkt leczniczy FERVEX ból i gorączka EXTRA zawiera substancję czynną (kofeinę), która może wywoływać pozytywne wyniki kontroli antydopingowych.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie paracetamolu z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, może

wywołać lub nasilić uszkodzenie wątroby z powodu zwiększenia konwersji paracetamolu w hepatotoksyczne metabolity.

Nadmierne spożycie alkoholu podczas podawania paracetamolu może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności.

Jednoczesne podawanie paracetamolu i chloramfenikolu może znacznie opóźnić wydalanie chloramfenikolu, zwiększając jego stężenie w osoczu i ryzyko związanej z tym toksyczności.

Jednoczesne stosowanie paracetamolu i AZT (zydowudyny) może zwiększać częstość występowania neutropenii lub nasilać neutropenię. Paracetamol należy przyjmować jednocześnie z AZT wyłącznie na polecenie lekarza.

Wchłanianie paracetamolu jest zmniejszone przez jednoczesne podawanie cholestyraminy. Ten wpływ na wchłanianie paracetamolu jest zmniejszony, jeśli podanie cholestyraminy następuje 1 godzinę po przyjęciu paracetamolu.

Jednoczesne podawanie leków wpływających na opróżnianie żołądka, takich jak metoklopramid lub domperidon, przyspiesza wchłanianie paracetamolu. Z drugiej strony, jednoczesne stosowanie leków opóźniających opróżnianie żołądka, takich jak propantelina, może powodować wolniejsze wchłanianie i opóźnione działanie paracetamolu.

Długotrwałe stosowanie dużych dawek paracetamolu może nasilać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych kumaryn, zwiększając ryzyko krwawienia. Zaleca się kontrolę INR 3–5 dni po podaniu pierwszej dawki paracetamolu. Sporadyczne przyjęcie nie ma znaczącego wpływu.

Probenecyd powoduje prawie 2–krotne zmniejszenie wydalania paracetamolu, hamując jego sprzęganie z kwasem glukuronowym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu podczas jednoczesnego leczenia probenecydem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ paracetamolu:

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów i noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

Wpływ kofeiny:

Nie zaleca się stosowania kofeiny podczas ciąży ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niskiej masy urodzeniowej i poronienia związanego z jej przyjęciem.

Karmienie piersią
Zarówno paracetamol, jak i kofeina przenikają do mleka matki. Badania u kobiet karmiących piersią nie wskazują na dodatkowe ryzyko dla niemowląt wynikające z narażenia na działanie paracetamolu poprzez mleko matki. Jednak obecność kofeiny w mleku matki może mieć działanie pobudzające u niemowląt.

Należy unikać podawania produktu FERVEX ból i gorączka EXTRA w okresie ciąży i laktacji ze względu na zawartość kofeiny, chyba że lekarz zaleci inaczej. W przypadku stosowania produktu z zalecenia lekarza w okresie ciąży lub laktacji, czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Płodność
Badania niekliniczne wykazały, że zarówno kofeina, jak i paracetamol mają negatywny wpływ na spermiogenezę, gdy są podawane w dużych dawkach, a zatem łączne stosowanie paracetamolu i kofeiny może powodować zwiększone ryzyko zmniejszenia produkcji plemników. Konsekwencje tych obserwacji dla ludzi nie są jasne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn
FERVEX ból i gorączka EXTRA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane
Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według układów i narządów oraz według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Paracetamol
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego
Bardzo rzadko: zaburzenia hematopoezy (trombocytopenia, leukopenia, pojedyncze przypadki agranulocytozy, pancytopenia).

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: zawroty głowy, nerwowość.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli u predysponowanych pacjentów (np. pacjenci z astmą z nadwrażliwością na aspirynę i inne NLPZ).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Często: nudności, wymioty.
Niezbyt często: biegunka, ból brzucha, zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: rumień.
Bardzo rzadko: skórne reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka.
Nieznane: toksyczna nekroliza naskórka i zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: ból głowy, nadmierne pocenie/pocenie, hipotermia.
Bardzo rzadko: reakcje alergiczne, nasilone reakcje nadwrażliwości na paracetamol (obrzęk Quinckego, duszność, pocenie, nudności, spadek ciśnienia tętniczego, a nawet wstrząs).

Dane kliniczne/epidemiologiczne wydają się wskazywać, że długotrwałe podawanie leków przeciwbólowych może powodować nefropatię, w tym martwicę brodawek nerkowych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kwasica metaboliczna z dużą luką anionową.

Kofeina
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi kofeiny są nudności spowodowane podrażnieniem przewodu pokarmowego, a także bezsenność i drażliwość spowodowane stymulacją ośrodkowego układu nerwowego. Gdy zalecana dawka paracetamolu z kofeiną jest połączona z przyjmowaną w diecie kofeiną, wynikająca z tego dawka kofeiny może zwiększać potencjalne działania niepożądane związane z kofeiną.

Zaburzenia psychiczne
Bardzo rzadko: drażliwość, bezsenność.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo rzadko: nudności.

Opis wybranych działań niepożądanych
Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku małego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie
W przypadku przedawkowania wymagana jest natychmiastowa pomoc medyczna, nawet jeśli nie występują znaczące wczesne objawy.

Paracetamol
Nadmierne spożycie dużych dawek paracetamolu może prowadzić do objawów zatrucia z okresem utajenia wynoszącym od 24 do 48 godzin. W przypadku przedawkowania, nawet jeśli nie występują żadne objawy, należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza ze względu na ryzyko poważnego i późnego uszkodzenia wątroby.

Przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby, niewydolności wątroby, niewydolności nerek, a nawet zgonu.

U osób dorosłych pojedyncza dawka 10 g lub większa (150–200 mg/kg mc.) paracetamolu może powodować hepatotoksyczność. Dawki 20–25 g lub większe są potencjalnie śmiertelne.

W ciągu pierwszych 24 godzin po spożyciu dużej dawki paracetamolu pacjenci mogą pozostać bezobjawowi lub mogą wystąpić nudności, wymioty, senność, utrata apetytu i pocenie się. Może wystąpić okres utajenia wynoszący 24–48 godzin, podczas którego pacjent wykazuje poprawę kliniczną. Jednocześnie aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny mogą być podwyższone, a INR może być wydłużony. Maksymalna hepatotoksyczność występuje po 72–96 godzinach, z martwicą wątroby, w tym żółtaczką, zaburzeniami krzepnięcia, zaburzeniami czynności nerek i encefalopatią.

Zgłaszano przypadki arytmii serca związanej z przedawkowaniem paracetamolu.

Kofeina
Objawy przedawkowania kofeiny to: ból w nadbrzuszu, wymioty, zwiększona diureza, tachykardia lub arytmia serca oraz stymulacja OUN (bezsenność, niepokój, pobudzenie, niepokój, drżenie i drgawki). Przypadki przedawkowania powodującego zgon są rzadkie i konieczne jest przyjęcie dawki większej niż 10 g.

Warto wspomnieć, że aby zaobserwować klinicznie istotne objawy przedawkowania kofeiny z tym lekiem, należy powiązać przyjętą ilość z ciężką toksycznością wątroby spowodowaną przyjętym paracetamolem.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Paracetamol
Leczenie przedawkowania skojarzeniem paracetamolu i kofeiny wymaga oceny stężenia paracetamolu w osoczu w celu zastosowania odpowiedniego antidotum. Odpowiednia kontrola przedawkowania paracetamolu wymaga natychmiastowego leczenia. Pomimo braku wczesnych objawów, pacjenci powinni zostać przewiezieni do szpitalnego oddziału ratunkowego w celu natychmiastowego leczenia. Objawy mogą być ograniczone do nudności lub wymiotów i mogą nie odzwierciedlać powagi przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów.

Biorąc pod uwagę, że ilość spożytego paracetamolu jest często niepewna i nie jest wiarygodna dla podejścia terapeutycznego, stężenie paracetamolu w osoczu powinno zostać określone tak szybko, jak to możliwe, lecz nie wcześniej niż 4 godziny po spożyciu (aby upewnić się, że wystąpiło maksymalne stężenie).

Leczenie doraźne w przypadku przedawkowania paracetamolu polega na opróżnieniu żołądka poprzez aspirację lub płukanie żołądka i podanie węgla aktywnego.

Węgiel aktywny może być podawany pacjentom, którzy przyjęli dawkę równą lub większą niż 10 g paracetamolu w ciągu 4 godzin. Węgiel aktywny należy jednak podawać ostrożnie, jeśli planowane jest leczenie acetylocysteiną lub metioniną, ponieważ hamuje on ich wchłanianie.

Doustne leczenie acetylocysteiną należy rozpocząć w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu paracetamolu i jest ono nadal wskazane co najmniej do 24 godzin po spożyciu. Na podstawie dostępnych danych, 72-godzinny schemat doustnego podawania acetylocysteiny jest skuteczny. Obejmuje to dawkę nasycającą 140 mg/kg masy ciała, a następnie dawkę 70 mg/kg masy ciała podawaną co 4 godziny, łącznie w 17 dawkach.

Jeśli pacjent nie wymiotuje i jest przytomny, alternatywnie można podać doustnie dawkę 2,5 g metioniny co 4 godziny, łącznie w 4 dawkach.

Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjąć leku doustnie z powodu wymiotów, schemat leczenia acetylocysteiną podawaną dożylnie obejmuje podanie dawki nasycającej 150 mg/kg masy ciała w ciągu 15 minut, a następnie 50 mg/kg w ciągu 4 godzin i 100 mg/kg masy ciała w ciągu kolejnych 16 godzin.

Kofeina
Objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności kofeiny powinny być leczone objawowo.

Aby zapobiec ogólnoustrojowym skutkom metabolizmu kofeiny, można zastosować węgiel aktywny i dożylną emulsję lipidową. Aby zapobiec niedociśnieniu tętniczemu, należy rozpocząć dożylną terapię płynami izotonicznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne
Grupa farmakoterapeutyczna: Ośrodkowy układ nerwowy, leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BE51.

FERVEX ból i gorączka EXTRA łączy przeciwbólowe i przeciwgorączkowe właściwości paracetamolu z pobudzającymi właściwościami kofeiny.

Mechanizm działania
Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Jego mechanizm działania związany jest z hamowaniem cyklooksygenazy, hamując tym samym syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym.

Paracetamol ma również słabe działanie przeciwzapalne i mniejszą toksyczność żołądkowo-jelitową w porównaniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Kofeina działa jako adiuwant przeciwbólowego działania paracetamolu. Z drugiej strony, kofeina jest stymulantem ośrodkowego układu nerwowego i zmniejsza zmęczenie, które często towarzyszy bólowi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Wchłanianie
Wchłanianie paracetamolu jest szybkie i całkowite. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 30–60 minutach od przyjęcia.

Dystrybucja
Paracetamol jest szybko dystrybuowany do tkanek. Stężenie jest porównywalne w ślinie i osoczu. Około 25% paracetamolu w osoczu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie, głównie z wykorzystaniem szlaków sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarczanami. Paracetamol jest również metabolizowany przez cytochrom P450 (szlak alternatywny) do N-acetylo-p-benzochinonoiminy (NAPQI), która z kolei jest metabolizowana poprzez koniugację z glutationem i jest wydalana z moczem w postaci kwasu merkapturowego. Podczas stosowaniu dużych dawek paracetamolu zdolność metaboliczna głównych szlaków zostaje przekroczona, a tworzenie NAPQI jest zwiększone.

Eliminacja
Około 85–95% dawki paracetamolu jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin, głównie w postaci glukuronidu paracetamolu (47–62%) i siarczanu (25–36%). 1–4% dawki paracetamolu jest eliminowane w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin. W przypadku zaburzeń czynności nerek eliminacja paracetamolu i jego metabolitów jest zmieniona.

Kofeina

Wchłanianie
Kofeina jest szybko i całkowicie wchłaniana.

Dystrybucja
Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 30 do 120 minut po spożyciu.

Metabolizm
Kofeina jest metabolizowana w wątrobie.

Eliminacja
Kofeina i jej metabolity są eliminowane drogą nerkową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol
W doświadczeniach na zwierzętach dotyczących przewlekłej toksyczności paracetamolu u myszy odnotowano zmiany w żołądku, nabłonku plemnikotwórczym, wątrobie i tkance kostnej. Zmiany te można przypisać mechanizmowi działania paracetamolu i jego metabolizmowi. Metabolity, którym można przypisać skutki toksyczne i zmiany w narządach, zostały również wykazane u ludzi. W związku z tym paracetamol nie powinien być podawany w dużych dawkach przez długi czas.

Paracetamol przenika przez łożysko. Badania na myszach i szczurach nie wykazały teratogennego działania paracetamolu. Fetotoksyczność obserwowano tylko przy wysokich dawkach.

W dawkach niehepatotoksycznych paracetamol nie wykazuje działania genotoksycznego ani rakotwórczego.

Konwencjonalne badania wykorzystujące obecnie przyjęte standardy oceny toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie są dostępne.

Kofeina
Na podstawie badań toksyczności kofeiny po podaniu wielokrotnym przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa nie wykazały znaczącego ryzyka dla ludzi. Jednak badanie z codziennym podawaniem przez kaniulę dożołądkową wykazało przerost lub zanik kory nadnerczy i zanik grasicy u gryzoni. U niektórych zwierząt występowały okaleczenia przypominające psychozę, wrzody żołądka i inne reakcje.

W przypadku dawek terapeutycznych obserwowano indukcję pewnych zmian w zachowaniu i zmniejszenie masy ciała u nowonarodzonych szczurów, gdy kofeina była podawana w okresie noworodkowym, prawdopodobnie w wyniku większej ekspresji receptorów adenozynowych, która utrzymywała się do wieku dorosłego. Ponadto zaobserwowano również wpływ na zachowanie treści pokarmowej w żołądku po podaniu matce kofeiny w dużej dawce.

W dużych dawkach kofeina wykazywała działanie embriotoksyczne i teratogenne. Dane niekliniczne nie wskazują na ryzyko działania mutagennego i onkogennego. Niemniej wrażliwość różnych linii komórkowych na indukcję aberracji chromosomalnych przez kofeinę jest bardzo zróżnicowana. Na przykład w analizie metafazy myszy *in vivo* kofeina wykazała zwiększenie wymiany chromatyd siostrzanych, chociaż nie zaobserwowano żadnego efektu w testach na komórkach jajnika chomika chińskiego i ludzkich limfocytach. W jednym z badań na szczurach kofeina była związana ze znacznym wzrostem liczby gruczolaków przysadki mózgowej.

Skojarzenie paracetamolu i kofeiny
Dostępne są sprzeczne dowody dotyczące wpływu kofeiny na toksyczność wywołaną paracetamolem. Badania niekliniczne na myszach wskazują na potencjalne działanie ochronne przed hepatoksycznością w postaci zmniejszenia aktywności aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej oraz ogólnego wskaźnika przeżycia. Jednak badanie na szczurach wykazało

przeciwne wyniki, wskazując, że kofeina może nasilać hepatotoksyczność wywołaną paracetamolem. Może wystąpić potencjalna różnica gatunkowa.

Zarówno paracetamol, jak i kofeina wykazały wpływ na spermiogenezę odpowiednio u myszy i szczurów. W obu przypadkach zmiany skutkowały zaburzeniami: zmniejszeniem liczby spermatocytów i opóźnieniem spermatogenezy w przypadku paracetamolu oraz atrofią jąder i aspermatogenezą w przypadku kofeiny. W związku z tym skojarzone stosowanie paracetamolu i kofeiny może zwiększać ryzyko zmniejszenia produkcji plemników. Konsekwencje tych obserwacji dla ludzi nie są jasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 29/32
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka bezwodna koloidalna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne
Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności
3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania
Blister PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania
Wszelkie niewykorzystane resztki produkty lecznicze lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UPSA SAS
3 rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29397

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.11.2025
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.12.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.08.2026