

REZUMAT AL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fervex durere și febră Extra 500 mg/65 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 500 mg de paracetamol și 65 mg de cafeină.
Excipienți cu efect cunoscut: sodiu (mai puțin de 23 mg per comprimat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Comprimat.
Comprimate alungite albe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fervex durere și febră Extra este indicat la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste în tratamentul durerilor ușoare până la moderate și în stările febrile.

Situațiile de durere ușoară până la moderată includ:

- Simptome asociate gripei și răcelilor
- Cefalee, inclusiv migrenă
- Durere dentară și durere cauzată de intervențiile stomatologice
- Odinofagie
- Dismenoree
- Dureri musculare
- Durere în urma unui traumatism

Dacă pacientul nu se simte mai bine sau dacă se simte mai rău după 3 zile (în caz de febră) sau, după 5 zile, în caz de durere, trebuie să se adreseze unui medic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici) și copii cu vârsta peste 15 ani și greutate peste 50 kg:

1-2 comprimate, de 3-4 ori pe zi (la interval de 6 - 8 ore), după cum este necesar.

Doza zilnică maximă: 3000 mg/390 mg (paracetamol/cafeină) (6 comprimate în 24 de ore).

Copii 12-15 ani (< 50 kg):

1 comprimat, de 3-4 ori pe zi (la interval de 6 - 8 ore), după cum este necesar.

Doza zilnică maximă: 2000 mg/260 mg (paracetamol/cafeină) (4 comprimate în 24 de ore).

Doza zilnică maximă:

Doza de 3 g de paracetamol pe zi, adică 6 comprimate pe zi, nu trebuie depășită. Trebuie respectat întotdeauna un interval de cel puțin 4 ore între administrări.

Copii și adolescenți

Fervex durere și febră Extra nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală moderată sau severă, doza trebuie redusă, după cum urmează:

- Clearance al creatininei între 50 - 10 ml/min: 1 comprimat, la interval de 6 ore (de până la 4 ori/zi).
- Clearance-ul creatininei <10 ml/min: 1 comprimat, la interval de 8 ore (de până la 3 ori/zi).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu sindrom Gilbert trebuie să ia acest medicament cu prudență. Doza trebuie redusă sau intervalele de administrare trebuie prelungite.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să ia acest medicament.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele se administrează cu o cantitate suficientă de apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență hepatică severă
- Hepatită acută
- Copii cu vârsta sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie sfătuiți să nu ia alte medicamente care conțin paracetamol în timpul tratamentului cu Fervex durere și febră Extra și să se adreseze medicului curant în cazul persistenței sau agravării simptomelor.

Acest medicament nu trebuie utilizat ca automedicație în caz de febră timp de mai mult de 3 zile sau în caz de febră recurentă, cu excepția cazului în care este prescris de medic, deoarece aceste situații pot necesita evaluare și tratament medical.

Acest medicament nu trebuie utilizat ca automedicație în caz de durere timp de mai mult de 5 zile, cu excepția cazului în care este prescris de medic, deoarece o durere intensă și prelungită poate necesita evaluare și tratament medical.

Pacienții trebuie să evite consumul prea mare de cafeină (cafea, ceai și alte băuturi cu cafeină) în timpul tratamentului cu acest medicament.

Au fost raportate cazuri de necroză hepatică asociată cu supradozajul cu paracetamol.

Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (utilizarea prelungită a paracetamolului poate crește riscul de deteriorare a funcției renale), alcoolism și malnutriție cronică.

Utilizarea prelungită a analgezicelor poate provoca cefalee cronică.

Doza zilnică recomandată nu trebuie depășită.

Sportivii sunt avertizați că Fervex durere și febră Extra conține o substanță activă (cafeină) care poate determina rezultate pozitive la controalele antidoping.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de paracetamol cu medicamente care induc enzimele hepatice, cum ar fi antiepilepticele (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și rifampicina, poate declanșa sau agrava afectarea hepatică, din cauza creșterii conversiei paracetamolului în metaboliți hepatotoxici.

Consumul excesiv de alcool în timpul administrării de paracetamol poate crește riscul de hepatotoxicitate.

Administrarea concomitentă de paracetamol și cloramfenicol poate întârzia semnificativ excreția cloramfenicolului, crescând concentrațiile plasmatice ale acestuia și determinând un risc crescut de toxicitate asociată.

Administrarea concomitentă de paracetamol și AZT (zidovudină) poate crește incidența sau agravarea neutropeniei. Paracetamolul trebuie administrat simultan cu AZT numai dacă este recomandat de medic.

Absorbția paracetamolului este diminuată în cazul administrării concomitente cu colestiramină. Acest efect asupra absorbției paracetamolului este redus dacă administrarea de colestiramină are loc la 1 oră după administrarea paracetamolului.

Administrarea concomitentă de medicamente cu efecte asupra evacuării gastrice, cum ar fi metoclopramidul sau domperidona, accelerează absorbția paracetamolului. Pe de altă parte, utilizarea concomitentă a medicamentelor care întârzie evacuarea gastrică, cum ar fi propantelina, poate duce la o absorbție mai lentă și un efect întârziat al paracetamolului.

Utilizarea prelungită a dozelor mari de paracetamol poate potența efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarinice, cu risc crescut de sângerare. Se sugerează monitorizarea INR la 3-5 zile după prima doză de paracetamol. Administrarea ocazională nu are niciun efect semnificativ.

Probenecidul determină o scădere de aproape 2 ori a excreției paracetamolului, inhibând conjugarea acestuia cu acidul glucuronic. Trebuie luată în considerare scăderea dozei de paracetamol în caz de tratament concomitent cu probenecid.

Se recomandă prudență atunci când paracetamolul este administrat concomitent cu flucloxacilină, din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu deficit anionic crescut (HAGMA), în special la pacienții cu un factor de risc pentru deficit de glutatation, cum ar fi insuficiența renală severă, sepsis, malnutriție și alcoolism cronic. Se recomandă monitorizarea atentă pentru a detecta apariția tulburărilor acido-bazice, respectiv HAGMA, inclusiv identificarea 5-oxoprolinei urinare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

- Legat de paracetamol:

O cantitate mare de date privind femeile gravide nu indică nici malformații, nici toxicitate feto/neonatală. Studiile epidemiologice privind dezvoltarea neurologică la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate neconcludente.

- Legat de cafeină:

Cafeina nu este recomandată în timpul sarcinii din cauza posibilității de creștere a riscului de greutate mică la naștere și de avort spontan asociate cu consumul acesteia.

Alăptarea

Atât paracetamolul, cât și cafeina sunt excretate în laptele matern. Studiile la femeile care alăptează nu indică riscuri suplimentare pentru sugari ca urmare a expunerii la paracetamol prin laptele matern. Cu toate acestea, prezența cafeinei în laptele matern poate avea un efect de stimulare la sugari.

Pe baza conținutului de cafeină, administrarea Fervex durere și febră Extra trebuie evitată în timpul sarcinii și alăptării, cu excepția cazului în care medicul recomandă altfel. În cazurile de prescripție medicală în timpul sarcinii sau alăptării, durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă.

Fertilitatea

Studiile non-clinice au arătat că atât cafeina, cât și paracetamolul au efecte negative asupra spermogenezei atunci când sunt administrate în doze mari și, prin urmare, utilizarea combinată de paracetamol și cafeină poate duce la un risc crescut de reducere a producerii de spermă. La om, implicațiile acestor observații nu sunt clare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fervex durere și febră Extra nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Paracetamol

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: tulburări ale hematopoiezei (trombocitopenie, leucopenie, cazuri izolate de agranulocitoză, pancitopenie)

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: anafilaxie și angioedem

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: vertij, nervozitate

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: bronhospasm la pacienții predispuși (de exemplu, pacienții cu astm bronșic cu sensibilitate la aspirină și alte AINS)

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dureri abdominale, constipație

Tulburări hepatobiliare

Rare: creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: eritem

Foarte rare: reacții cutanate de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate

Cu frecvență necunoscută: necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: cefalee, transpirație, hipotermie

Foarte rare: reacții alergice, reacții de hipersensibilitate exacerbate la paracetamol (edem Quincke, dispnee, transpirație, greață, scădere a tensiunii arteriale sau chiar șoc).

Datele clinice/epidemiologice par să indice că administrarea pe termen lung a analgezicelor poate provoca nefropatie, inclusiv necroză papilară.

Cafeină

Cele mai frecvente reacții adverse la cafeină sunt greața cauzată de iritarea tractului gastrointestinal, precum și insomnia și iritabilitatea cauzate de stimularea sistemului nervos central. Atunci când doza recomandată de paracetamol-cafeină este combinată cu aportul alimentar de cafeină, cantitatea de cafeină rezultată poate crește potențialul de reacții adverse la cafeină.

Tulburări psihice

Foarte rare: iritabilitate, insomnie

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: greață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Este necesară asistența medicală imediată în caz de supradozaj, chiar dacă nu există simptome precoce semnificative.

Paracetamol

Administrarea excesivă de doze mari de paracetamol poate duce la apariția semnelor de intoxicație, cu o perioadă de latență de 24 până la 48 de ore. Trebuie solicitat imediat sfatul medicului în caz de supradozaj, chiar dacă nu există simptome, din cauza riscului de afectare hepatică gravă și tardivă.

Supradozajul cu paracetamol poate duce la insuficiență hepatică severă, insuficiență hepatică, insuficiență renală și deces.

La adulți, o doză unică de 10 g sau mai mare (150-200 mg/kg) de paracetamol poate duce la hepatotoxicitate. Dozele de 20-25 g sau mai mari pot fi letale.

În primele 24 de ore după ingestia unei doze mari de paracetamol, pacienții pot fi asimptomatici sau pot prezenta greață, vărsături, letargie, pierdere a apetitului alimentar și transpirație. Poate urma o perioadă de latență de 24-48 de ore, în cursul căreia pacientul prezintă ameliorări clinice.

Concomitent, valorile serice ale transaminazelor și bilirubinemia pot fi crescute, iar INR-ul poate fi prelungit. Hepatotoxicitatea maximă apare după 72-96 de ore, cu necroză hepatică, inclusiv icter, tulburări de coagulare, insuficiență renală și encefalopatie.

Au fost raportate cazuri de aritmie cardiacă asociată cu supradozajul cu paracetamol.

Cafeină

Manifestările supradozajului cu cafeină includ durere epigastrică, vărsături, diureză crescută, tahicardie sau aritmie cardiacă și stimularea SNC (insomnie, anxietate, excitație, neliniște, tremurături și convulsii). Cazurile de supradozaj letal sunt rare, fiind necesară ingerarea unei doze mai mari de 10 g.

Este demn de remarcat faptul că, în cazul acestui medicament, pentru a fi observate simptome semnificative clinic de supradozaj de cafeină, cantitatea ingerată poate fi asociată cu toxicitate hepatică severă indusă de paracetamolul ingerat.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Paracetamol

Tratamentul unui supradozaj cu combinația de paracetamol și cafeină necesită o evaluare a concentrațiilor plasmatice de paracetamol pentru utilizarea antidotului respectiv. Abordarea terapeutică adecvată a supradozajului cu paracetamol necesită tratament imediat. În ciuda absenței simptomelor precoce, pacienții trebuie duși la camera de urgență a spitalului pentru tratament imediat. Simptomele pot fi limitate la greață sau vărsături și pot să nu reflecte gravitatea supradozajului sau riscul de afectare a organelor.

Deoarece cantitatea de paracetamol ingerată este adesea incertă și nu este fiabilă pentru abordarea terapeutică, concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie determinată cât mai curând posibil, dar nu înainte de 4 ore de la ingestie (pentru a se asigura a atingerea concentrației maxime).

Tratamentul de urgență în caz de supradozaj cu paracetamol constă în golirea gastrică prin aspirație sau lavaj gastric și administrarea de cărbune activat.

Cărbunele activat poate fi administrat pacienților care au ingerat o doză egală cu sau mai mare de 10 g de paracetamol și în decurs de 4 ore. Cu toate acestea, cărbunele activat trebuie administrat cu prudență dacă este planificat un tratament cu acetilcisteină sau metionină, deoarece inhibă absorbția acestora.

Tratamentul oral cu acetilcisteină trebuie inițiat în decurs de 8 ore după un supradozaj cu paracetamol și este indicat în continuare timp de cel puțin 24 de ore de la ingestie. Pe baza datelor disponibile, schema terapeutică cu administrarea orală de acetilcisteină pe o perioadă de 72 de ore este eficientă. Schema terapeutică include o doză de încărcare de 140 mg/kg corp, urmată de o doză de 70 mg/kg administrată la interval de 4 ore, într-un total de 17 doze.

Dacă pacientul nu vomită și este conștient, alternativ se poate administra oral o doză de 2,5 g metionină, la interval de 4 ore, până la un total de 4 doze.

În cazul în care pacientul nu poate reține medicamentele administrate oral din cauza vărsăturilor, schema terapeutică indicată pentru tratamentul intravenos cu acetilcisteină include administrarea unei doze de încărcare de 150 mg/kg corp timp de 15 minute, urmată de 50 mg/kg timp de 4 ore și 100 mg/kg în următoarele 16 ore.

Cafeină

Semnele și simptomele de toxicitate induse de cafeină trebuie tratate simptomatice.

Pentru a preveni efectele sistemice ale metabolizării cafeinei, se pot utiliza cărbune activat și o emulsie lipidică cu administrare intravenoasă. Pentru a aborda hipotensiunea arterială, trebuie inițiată terapia cu fluide administrate intravenos, cu utilizarea unui fluid izoton.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: 2.10 Sistem nervos central, Analgezice și antipiretice.

Codul ATC: N02BE51

Fervex durere și febră Extra combină proprietățile analgezice și antipiretice ale paracetamolului cu proprietățile stimulante ale cafeinei.

Mecanism de acțiune

Paracetamolul acționează ca analgezic și antipiretic. Mecanismul său de acțiune este legat de inhibarea ciclooxygenazei, inhibând astfel sinteza de prostaglandine la nivel central.

Paracetamolul are, de asemenea, o acțiune antiinflamatoare redusă și o toxicitate gastrointestinală mai scăzută, în comparație cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene.

Cafeina acționează ca un adjuvant al efectului analgezic al paracetamolului. Pe de altă parte, cafeina este un stimulent al sistemului nervos central și diminuează oboseala care este adesea asociată cu durerea.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție

Absorbția paracetamolului este rapidă și completă. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 30 până la 60 de minute după ingestie.

Distribuție

Paracetamolul se distribuie rapid în țesuturi. Concentrația este comparabilă în salivă și în plasmă. Aproximativ 25% din paracetamolul plasmatic este legat de proteinele plasmatic.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat la nivel hepatic, utilizând în principal căile de conjugare cu acid glucuronic și sulf. Paracetamolul este, de asemenea, metabolizat de citocromul P450 (cale alternativă) în NAPQI care, la rândul său, este metabolizat prin conjugarea glutatationului și este excretat în urină sub formă de acid mercapturic. La doze mari de paracetamol, capacitatea metabolică a căilor principale este depășită, iar formarea de NAPQI este crescută.

Eliminare

Aproximativ 85-95% din doza de paracetamol este eliminată în urină în 24 de ore, în principal sub formă de paracetamol glucuronoconjugat (47-62%) și sulfoconjugat (25-36%). 1-4% din doza de paracetamol este eliminată ca medicament nemodificat. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore. În caz de insuficiență renală, eliminarea paracetamolului și a metabolitelor săi este modificată.

Cafeină

Absorbție

Cafeina este absorbită rapid și complet.

Distribuție

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse între 30 și 120 de minute după ingestie.

Metabolizare

Cafeina este metabolizată la nivel hepatic.

Eliminare

Cafeina și metabolii săi sunt eliminați pe cale renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Paracetamol

În studiile la animale privind toxicitatea cronică a paracetamolului, la șoareci au fost raportate modificări ale țesutului gastric, spermatogenic, hepatic și la nivelul scheletului. Aceste modificări pot fi atribuite mecanismului de acțiune al paracetamolului și metabolizării sale. Metaboliții cărora le pot fi atribuite efectele toxice și modificările organice au fost identificați și la om. În consecință, paracetamolul nu trebuie administrat în doze mari, pentru perioade lungi de timp.

Paracetamolul traversează placentă. Studiile la șoareci și șobolani nu au evidențiat efecte teratogene induse de paracetamol. Fetotoxicitatea a fost observată numai la doze mari.

În doze non-hepatotoxice, paracetamolul nu s-a dovedit a fi genotoxic sau carcinogen.

Nu sunt disponibile studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Cafeină

Datele preclinice privind siguranța nu au evidențiat niciun risc semnificativ pentru om, pe baza studiilor de toxicitate efectuate cu doze repetate de cafeină. Cu toate acestea, un studiu cu administrare zilnică prin canulă intragastrică a arătat hipertrofie sau atrofie a cortexului suprarenal și atrofie a timusului la rozătoare. Unele animale au manifestat o mutilare de tip psihotic, ulcere gastrice, printre alte reacții.

La doze terapeutice, s-a observat o inducere a unor modificări de comportament și reducerea greutateii la șobolanii nou-născuți atunci când cafeina a fost administrată în perioada neonatală, probabil ca urmare a unei expresii mai mari a receptorilor adenozeinei, care a persistat până la vârsta adultă. În plus, au fost observate și efecte comportamentale în cazul expunerii puilor, după administrarea maternă de cafeină, atunci când a fost utilizată o doză mare.

La doze mari, cafeina a evidențiat efecte embriotoxice și teratogene. Datele non-clinice nu sugerează un risc de efecte mutagene și oncogene. Cu toate acestea, sensibilitatea diferitelor linii celulare la inducerea de aberații cromozomiale de către cafeină variază foarte mult. De exemplu, într-o analiză *in vivo* a metafazelor la șoarece, cafeina a indus o creștere a schimbului de cromatide surori, deși nu s-a observat niciun efect în testele cu celule ovariene de hamster chinezesc și limfocite umane. Într-un studiu la șobolani, cafeina a fost asociată cu o creștere semnificativă a numărului de adenoame hipofizare.

Combinație de paracetamol/cafeină

Sunt disponibile dovezi contradictorii privind efectul cafeinei în toxicitatea indusă de paracetamol. Studiile non-clinice la șoareci indică un potențial efect de protecție împotriva hepatotoxicității în ceea ce privește scăderea activității aminotransferazelor și fosfatazelor alcaline și a ratei globale de supraviețuire. Cu toate acestea, un studiu efectuat la șobolani a arătat rezultate contrare, indicând că cafeina poate potența hepatotoxicitatea indusă de paracetamol. Este posibil să apară o diferență potențială între specii.

Atât paracetamolul, cât și cafeina au prezentat efecte asupra spermatogenezei la șoareci și, respectiv, la șobolani. În ambele cazuri, modificările au dus la afectare: reducere a numărului de spermatoците și spermatogeneză întârziată pentru paracetamol și atrofie testiculară și aspermatogeneză pentru cafeină. Astfel, utilizarea combinată de paracetamol și cafeină poate duce la un risc crescut de reducere a producerii de spermă. La om, implicațiile acestor observații nu sunt clare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Amidon de porumb

Celuloză microcristalină
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/Aluminiu.
Cutie cu: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UPSA SAS
3, rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison,
Franța

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16136/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025