

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr 280 mg/100 mg/10 mg granule pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic cu granule pentru soluție orală conține paracetamol 280 mg, acid ascorbic 100 mg și maleat de feniramină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Alcool benzilic (0,3 mg/plic), roșu allura AC (E129), galben amurg FCF (E110), sodiu. Urme de benzoat de sodiu și etanol (alcool) în aromă (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru soluție orală.

Pulbere granulară, de culoarea roz deschis până la roz închis; pot fi observate mici puncte închise la culoare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al răcelilor comune, rinitelor alergice și vasomotorii, stărilor gripale (pentru ameliorarea strănutului, rinoreei, congestiei nazale și sinusale, febrei, cefaleei și durerilor musculare).

Tratamentul cu antibiotice poate fi necesar în cazul apariției infecțiilor bacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Copii cu vârsta între 6 și 10 ani: 1 plic Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr de 2 ori pe zi.

Copii cu vârsta între 10 și 12 ani: 1 plic Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr de 3 ori pe zi.

Copii cu vârsta între 12 și 15 ani: 1 plic Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr de 4 ori pe zi.

Intervalul între administrări trebuie să fie de cel puțin 4 ore.

Plicurile se administrează cu o cantitate suficientă de apă rece sau fierbinte.

Pentru tratamentul stărilor gripale, este preferabilă administrarea acestui medicament cu apă fierbinte, seara, din momentul apariției primelor simptome.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la paracetamol, fenacetină sau alte antiinflamatoare (risc crescut de reacții alergice); hipersensibilitate la feniramină sau alte antihistaminice; hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

Deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază;
Insuficiență renală severă (riscul de reacții adverse renale poate fi crescut în cazul administrării prelungite de doze mari);
Tulburări uretro-prostatice cu risc de retenție urinară;
Glaucom cu unghi închis sau predispoziție la glaucom cu unghi închis; glaucom cu unghi deschis;
Insuficiență hepatocelulară;
Tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) non-selectivi (vezi pct. 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune);
Litiază renală oxalocalcică (doze mari – 1 g acid ascorbic pe zi, timp îndelungat);
Copii cu vârsta sub 6 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă să nu se depășească dozele recomandate.
Dacă apar reacții de hipersensibilitate, tratamentul va fi întrerupt imediat.
Tratamentul trebuie întrerupt dacă simptomele nu dispar după 5 zile.

Paracetamol

Se impun precauții în caz de alcoolism și afecțiuni hepatice, incluzând hepatită virală (crește riscul hepatotoxicității) și în caz de insuficiență renală gravă (numai în tratamentul de lungă durată cu doze mari, în tratamentul ocazional fiind acceptabil). Este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice în cazul tratamentului de lungă durată și cu doze mari la pacienții cu leziuni hepatice preexistente.

Asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidiene se va face la doze adaptate și se va evita administrarea pe termen lung.

Teoretic, funcția renală trebuie monitorizată în caz de administrare prelungită sau de insuficiență renală, totuși cazuri de nefrotoxicitate datorită paracetamolului nu au fost raportate în condițiile unor administrări normale.

Consumul de alcool în timpul tratamentului nu este recomandat.

Maleat de feniramină

În caz de insuficiență renală gravă se impune prudență, datorită riscului de acumulare. Feniramina se va administra cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (mai ales la hipertensivi), presiune intraoculară crescută, astm bronșic, ulcer gastro-duodenal, obstrucție pilorică și epilepsie. Este necesară prudență la copii și la vârstnici.

Datorită creșterii efectului sedativ al antihistaminicelor de către consumul de băuturi alcoolice sau consumul de medicamente sedative (în special barbiturice) nu se recomandă administrarea concomitentă de Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr cu alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic (vezi pct. 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Acid ascorbic

Se recomandă prudență la pacienții cu diabet zaharat, cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), cu hemocromatoză, anemie sideroblastică și talasemie.

Doze mari de acid ascorbic pot interfera cu testele de determinare a sângerărilor oculte și cu determinările glucozei.

Acest medicament conține agenți coloranți azoici (galben amurg FCF (E110) și roșu allura AC (E129)) care pot provoca reacții alergice.

Acest medicament conține 0,3 mg de alcool benzilic per fiecare plic, care poate determina reacții alergice.

Acest medicament conține urme de alcool (etanol) per fiecare plic.

Canțitatea per plic din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 1 ml bere sau 1 ml vin. Canțitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamol

- *alcoolul* (consum cronic), medicamentele inductoare enzimactice (barbiturice, primidonă, carbamazepină, hidantoină, rifampicină, sulfpirazonă, estrogeni și contraceptive estro-progestative) și cele hepatotoxice cresc riscul afectării hepatice al dozelor mari sau tratamentului prelungit cu paracetamol; de asemenea, riscul hepatotoxicității poate crește la asocierea cu antifungice derivați de imidazol, carmustină și înrudite, doxorubicină și înrudite, izoniazidă și înrudite, mercaptopurină, metotrexat, săruri de aur;
- tratamentul cronic cu *barbiturice* sau *primidonă* reduce efectul paracetamolului;
- dozele mari de paracetamol cresc efectul *anticoagulantelor cumarinice* probabil prin reducerea sintezei hepatice de profactori ai coagulării; în cazul administrării dozelor mari de paracetamol (peste 2 g pe zi) pe perioade lungi este necesară monitorizarea timpului de protrombină; nu este necesar în cazul tratamentului ocazional sau celui cronic cu doze mici;
- asocierea paracetamolului cu *salicilați* sau alte antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung și la doze mari crește riscul de nefropatie, necroză papilară renală, cancer renal și de vezică urinară; Asocierea paracetamol - salicilați trebuie administrată pe termen scurt; diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și mărește astfel riscul hepatotoxicității acestuia;
- *ciclosporină*: apare o creștere a potențialului nefrotoxic al ciclosporinei prin inhibiția de către paracetamol a sintezei de prostaglandine renale cu efect vasodilatator și deci protector renal; prin scăderea funcției renale poate să apară astfel o creștere a concentrației ciclosporinei, cu accentuarea nefrotoxicității sale; asocierea trebuie evitată;
- *agoniștii morfinici*, *antiacidele*, *cărbunele activat* și *anticolinergicele* scad viteza de absorbție a paracetamolului, dar nu și cantitatea totală absorbită;
- *fenicoli*: rezultatele clinice ale acestei interacțiuni sunt contradictorii; poate să apară o formă reversibilă de deprimare medulară atunci când concentrațiile plasmatiche ale cloramfenicolului depășesc un anumit nivel; este necesară supraveghere clinică și hematologică;
- *interferoni*: paracetamolul poate reduce reacțiile adverse legate de administrarea interferonului;
- *flucloxacilină*: se recomandă prudență atunci când se administrează paracetamol concomitent cu flucloxacilina, datorită riscului crescut de acidoză metabolică cu deficit anionic crescut (HAGMA), în special la pacienții cu factor de risc pentru apariția deficitului de glutatation, precum cei cu afectare renală severă, septicemie, malnutriție și alcoolism cronic; se recomandă monitorizarea atentă pentru a detecta apariția tulburărilor acido-bazice, și anume HAGMA, inclusiv evaluarea nivelului 5-oxoprolinei urinare.

Maleat de feniramină

Asocieri nerecomandate:

- *alcool etilic*: crește efectul sedativ al feniraminei; în timpul tratamentului cu feniramină trebuie evitat consumul de alcool etilic sau medicamente ce conțin alcool etilic;
- *sultopridă*: risc major de aritmii ventriculare, torsada vârfurilor;
- *IMAO*: administrarea concomitentă poate prelungi și intensifica efectele secundare anticolinergice și deprimante ale sistemului nervos central (SNC) ale feniraminei; asocierea este contraindicată.

Asocieri care necesită prudență:

- deprimante ale SNC (antidepresive sedative, barbiturice, hipnotice, analgezice opioide, metadonă, neuroleptice, anxiolitice, alcool etilic): asocierea cu feniramină crește riscul de deprimare centrală;
- *atropina* și alte anticolinergice (antidepresive triciclice, antiparkinsoniene anticolinergice centrale, antispastice neurotrope, disopiramidă, neuroleptice fenotiazinice) potențează efectele de tip parasimpatolitic (constipație, retenție urinară) prin efect aditiv cu feniramina;
- *fenitoină*: s-au descris creșteri ale concentrației plasmatiche ale fenitoinii la pacienții tratați cu clorfeniramină, probabil prin acțiunea acestuia de inhibare a metabolismului hepatic al fenitoinii; în plus, fenitoina stimulează metabolismul hepatic al substanței asociate, cu scăderea nivelurilor plasmatiche ale acesteia.

Acid ascorbic

Doze mari de acid ascorbic pot favoriza reabsorbția tubulară (scăzând eliminarea renală) a medicamentelor slab acide (barbiturice, sulfamide, salicilați) și pot crește eliminarea unor baze slabe (chinidina).

Acidul ascorbic administrat concomitent cu *deferoxamina* crește toxicitatea tisulară a fierului.

Acidul ascorbic influențează acțiunea *celorlalte vitamine*; vitamina A (retinol) și vitamina C (acidul ascorbic) își stimulează reciproc biosinteza; acidul ascorbic și vitamina E (tocoferol) se protejează reciproc față de acțiunea oxidanților, exercitându-și astfel funcțiile lor biologice în condiții favorabile; vitamina C influențează favorabil și acțiunea vitaminelor B.

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu absorbție deficitară a vitaminei B₁₂, deoarece acidul ascorbic inactivează vitamina B₁₂ din alimente.

La pacienții tratați cu *anticoagulante orale*, acidul ascorbic reduce timpul de protrombină.

Au fost raportate interacțiuni medicamentoase cu *celuloza* și *disulfiramul*.

Acidul ascorbic administrat în doze mari (mai mult de 2 g/zi) poate modifica testele biologice pentru dozarea creatininei și glucozei sanguine și urinare. Acidul ascorbic interferează cu determinările transaminazelor și lacticdehidrogenazelor serice. Concentrațiile plasmatice ale bilirubinei pot fi reduse de acidul ascorbic, astfel că prezența unei afecțiuni hepatice poate fi mascată.

Deoarece acidul ascorbic este un agent reducător puternic, el interferează cu testele de laborator bazate pe reacții de oxido-reducere:

Interacțiuni cu teste diagnostice:

- determinarea glucozei în urină prin reactivul sulfat cupric (testul Benedict): concentrația poate fi fals crescută;
- determinarea glucozei în urină prin metoda oxidării glucozei (Tes-Tape);
- lactat-dehidrogenaza și transaminazele hepatice: concentrațiile lor serice pot fi scăzute dacă se administrează acid ascorbic în doze mai mari de 200 mg/zi;
- sângerări oculte: dozele mari pot determina rezultate fals-negative.

Interacțiuni cu teste de laborator:

- concentrațiile serice de bilirubină pot fi crescute;
- pH-ul urinar poate fi scăzut de dozele mari de acid ascorbic;
- acid uric și oxalat urinar: concentrațiile pot fi crescute la pacienți care au primit doze mari de acid ascorbic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Dată fiind absența studiilor pe animale și la om, riscul este necunoscut.

În consecință, ca o măsură de precauție, acest medicament nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau alăptării.

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

Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Se atrage atenția asupra riscului de somnolență, în special la persoanele care conduc vehicule și folosesc utilaje, care poate apărea în timpul utilizării acestui medicament, în special la începutul tratamentului.

Acest eveniment este accentuat de consumul de băuturi alcoolice, medicamente care conțin alcool sau medicamente sedative.

4.8 Reacții adverse

Determinate de paracetamol

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvența acestora este definită 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)

<u>Clasificare pe organe și sisteme (COS)</u>	<u>Frecvență</u>	<u>Reacții adverse</u>
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	Foarte rare	Trombocitopenie Neutropenie Leucopenie
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>	Rare	Reacție anafilactică ¹ (incluzând hipotensiune), Șoc anafilactic ¹ , Hipersensibilitate ¹ , Angioedem ¹
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	Cu frecvență necunoscută	Diaree Durere abdominală
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	Cu frecvență necunoscută	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	Rare	Urticarie ¹ Eritem ¹ Erupție cutanată ¹
	Foarte rare	Reacții cutanate grave ¹
	Cu frecvență necunoscută	Purpură ²
¹ Debutul lor necesită întreruperea definitivă a acestui medicament și a medicației aferente. ² Apariția acestui efect necesită întreruperea imediată a medicamentului. Produsul poate fi reintrodus numai în urma consultației medicale.		

- Tulburări hematologice și limfatice: rar anemie hemolitică (manifestată prin stări de oboseală și slăbiciune neobișnuite), agranulocitoză (manifestată prin febră cu sau fără frisoane, ulcerații sau pete de culoare albă la nivelul buzelor sau mucoasei bucale, ulcerații la nivelul faringelui), pancytopenie;
- Tulburări ale sistemului imunitar: eczemă, edeme, foarte rar prurit, febră;
- Tulburări renale și ale căilor urinare: colică renală, insuficiență renală acută, piurie sterilă; paracetamolul poate induce o insuficiență renală acută suficient de severă care poate să evolueze până la stadiul de uremie, mai ales dacă se administrează doze mari, timp îndelungat, la pacienți cu alterare preexistentă a funcției renale; de asemenea, deși nu a fost stabilită o relație cauzală, un studiu retrospectiv a sugerat că utilizarea zilnică timp îndelungat a paracetamolului poate fi asociată cu un risc crescut de insuficiență renală cronică (nefropatie indusă de analgezice) la persoane fără o afectare preexistentă a funcției renale;
- Tulburări metabolice și de nutriție: hipoglicemie;
- Tulburări hepatobiliare: hepatită.

Maleat de feniramină

- Tulburări hematologice și limfatice: anemie hemolitică, neutropenie, trombocitopenie (manifestate prin ulcerații la nivelul faringelui și febră, sângerări și echimoze neobișnuite, stare de oboseală și slăbiciune neobișnuită);
 - Tulburări ale sistemului nervos: sedare și somnolență, efecte atropinice (uscăciune a gurii, nasului și gâtului, constipație, tulburări de acomodare, midriază, palpitații, tulburări de micțiune), hipotensiune ortostatică, tulburări de echilibru, vertij, scăderea memoriei și a capacității de concentrare, incoordonare motorie, tremor, confuzie, halucinații și, foarte rar, agitație, nervozitate, insomnie;
 - Tulburări ale sistemului imunitar: edeme, foarte rar edem Quincke, șoc anafilactic; Debutul lor necesită întreruperea definitivă a acestui medicament și a medicației aferente.
 - **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**
 - Eritem, eczemă, prurit, urticarie
- Debutul lor necesită întreruperea definitivă a acestui medicament și a medicației aferente.
- Purpură

Apariția acestui efect necesită întreruperea imediată a medicamentului. Produsul poate fi reintrodus numai în urma consultanței medicale.

- Efecte anticolinergice: uscăciunea gurii, constipație, retenție urinară, tulburări de acomodare vizuală, palpitații;
- Tulburări vasculare: hipotensiune arterială ortostatică.

Acid ascorbic

Dozele mari de acid ascorbic pot determina la unii pacienți apariția litiazei oxalice și urice.

La doze mari (>1 g), pot să apară tulburări digestive (pirozis și diaree) sau urinare (precipitarea calculilor de urați, cisteina și/sau oxalați).

La pacienții cu deficit de G-6-PD, dozele mari de acid ascorbic pot provoca hemoliză.

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

Simptome:

Datele din literatura de specialitate au arătat că supradozajul acut al paracetamolului provoacă pierderea apetitului alimentar, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree, hepatomegalie, icter, somnolență, confuzie, aritmii, hipotensiune arterială, transpirații profuze, stare de rău, putând evolua până la insuficiență hepato-renală acută. Totuși, adesea nu apar simptome sau semne precoce specifice supradozajului. Manifestările clinice și modificările testelor de laborator provocate de hepatotoxicitate nu apar de obicei decât după 48 – 72 ore. Astfel, evoluția clinică a toxicității la paracetamol cuprinde 4 stadii:

- stadiul 1 (în primele 12 – 24 ore de la ingestia supradozei): greață, vărsături, anorexie, transpirații profuze;
- stadiul 2 (la 24 – 48 ore de la ingestie): starea clinică se ameliorează, dar încep să crească concentrațiile plasmatiche ale transaminazelor hepatice (TGO, TGP), bilirubinei și protrombinei;
- stadiul 3 (la 72 – 96 ore de la ingestie): hepatotoxicitatea este maximă;
- stadiul 4 (după 7 – 8 zile de la ingestie): pacientul revine la normal.

Simptomele clinice ale afectării hepatice se observă, în general, după 1 sau 2 zile, și sunt maxime după 3 până la 4 zile.

Au fost observate cazuri rare de pancreatită acută.

Doza minimă toxică de paracetamol este de 10 g (140 mg/kg), dar s-a raportat afectare hepatică chiar și după administrarea unei doze unice de 5,85 g. Doza minimă letală este de 15 g (200 mg/kg). Dacă s-a ingerat o doză ≥ 150 mg/kg sau dacă doza ingerată nu poate fi determinată, se recomandă determinarea concentrației plasmatiche a paracetamolului cât mai curând posibil, dar nu mai devreme de 4 ore de la ingerare. De asemenea, se recomandă efectuarea testelor hepatice repetat, la intervale de 24 ore.

Poate apărea encefalopatie hepatică (cu modificări ale funcțiilor cerebrale, confuzie, agitație sau stupoare), convulsii, deprimare respiratorie, comă, edem cerebral, tulburări de coagulare, sângerări gastro-intestinale, coagulare intravasculară diseminată, hipoglicemie, acidoză metabolică, aritmii cardiace, colaps cardio-vascular și deces.

Concentrații plasmatiche mai mari decât 300 mcg/ml la 4 ore după ingestie sunt întotdeauna asociate cu afectare hepatică, aceasta fiind minimă dacă concentrațiile plasmatiche la 4 ore sunt mai mici de 120 mcg/ml. De asemenea, se poate suspecta hepatotoxicitate dacă concentrația plasmatică de paracetamol la 12 ore după ingestie este mai mare de 50 mcg/ml. În plus, dacă timpul de înjumătățire plasmatică este mai mare de 4 ore, este probabil să existe necroză hepatică, iar dacă este mai mare de 12 ore, este probabil să se instaleze coma hepatică.

Supradozajul cronic constând în administrarea zilnică de doze de 5 – 8 g de paracetamol timp de câteva săptămâni sau de doze de 3 – 4 g/zi timp de 1 an a determinat, de asemenea, afectare hepatică, precum și necroză tubulară renală și afectare miocardică acută. Necroza tubulară renală poate evolua până la insuficiență renală și este cel mai adesea asociată cu hepatotoxicitatea.

Supradozajul acut al feniraminei se manifestă prin agravarea efectelor anticolinergice, aritmii cardiace, deprimarea SNC cu sedare excesivă, fenomene paradoxale de stimulare a SNC (halucinații, convulsii) și hipotensiune arterială.

Tratament:

Tratamentul trebuie instituit rapid, chiar dacă manifestările sunt minore:

- Pentru scăderea absorbției se evacuează conținutului gastric prin provocarea de vărsături și lavaj gastric cu soluție izotonică de ser fiziologic. Pentru accelerarea eliminării se folosește la nevoie hemodializa sau hemoperfuzia. Acestea pot fi benefice dacă N-acetilcisteina nu poate fi administrată în primele 24 ore după ingestia unei supradoze masive; pentru a crește eliminarea se poate administra un purgativ salin.
- Administrarea antidotului specific – N-acetilcisteina. În intoxicații grave se introduc intravenos 150 mg/kg (în 200 ml soluție glucozată izotonă) în decurs de 15 minute, apoi 50 mg/kg (în 500 ml) în 4 ore și ulterior 100 mg/kg (în 1000 ml) în următoarele 16 ore (deci un total de 300 mg/kgc în 20 de ore). Este recomandat ca N-acetilcisteina să fie administrată cât mai curând posibil după ingestia supradozei sau măcar în primele 24 de ore. În intoxicații ușoare se administrează metionină 2,5 g la intervale de 4 ore, până la o doză totală de 10 g.
- Monitorizarea pacientului, care include determinarea concentrațiilor plasmatice de paracetamol la cel puțin 4 ore după ingestie (din cauză că determinările efectuate mai devreme de acest interval nu sunt relevante pentru evaluarea corectă a riscului de hepatotoxicitate). Concentrații plasmatice inițiale de peste 150 mcg/ml la 4 ore, 100 mcg/ml la 6 ore, 70 mcg/ml la 8 ore, 50 mcg/ml la 10 ore, 20 mcg/ml la 15 ore, 8 mcg/ml la 20 de ore sau 3,5 mcg/ml la 24 de ore după ingestie indică o posibilă hepatotoxicitate și necesitatea de a efectua întreaga schemă terapeutică cu N-acetilcisteină. Dacă determinările inițiale indică concentrații plasmatice situate sub cele descrise anterior, atunci administrarea N-acetilcisteinei poate fi oprită. Cu toate acestea, unii clinicieni recomandă efectuarea mai multor determinări succesive pentru a afla concentrația plasmatică maximă și timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului înainte de a decide oprirea administrării N-acetilcisteinei.
- Efectuarea testelor funcționale hepatice (AST, ALT, bilirubină, timpul de protrombină) la intervale de 24 ore pentru cel puțin 96 ore postingestie dacă concentrațiile plasmatice de paracetamol indică risc de hepatotoxicitate; dacă nu sunt determinate anomalii în 96 de ore, nu sunt necesare alte determinări. Este necesară monitorizarea funcțiilor renale și cardiace și administrarea unei terapii adecvate.
- Tratament de susținere a funcțiilor vitale, care constă în menținerea echilibrului hidro-electrolitic, oxigenoterapie, corectarea hipoglicemiei și administrarea de vitamină K (dacă timpul de protrombină depășește 1,5xN) și de plasmă proaspătă congelată sau concentrat de factori de coagulare (dacă timpul de protrombină depășește 3xN); pentru tratarea delirului și convulsiilor se administrează diazepam intravenos; hipokaliemia poate fi tratată la nevoie prin perfuzarea lentă a unei soluții diluate de clorură de potasiu, cu măsurarea concentrațiilor plasmatice de potasiu. La pacienții la care ingestia voluntară de supradoză este cunoscută sau suspectată este necesar un consult psihiatric.

Trebuie efectuate analize hepatice la începutul tratamentului și repetate la fiecare 24 de ore. În majoritatea cazurilor, valorile transaminazelor hepatice se normalizează în 1-2 săptămâni, cu restabilirea completă a funcției hepatice. Cu toate acestea, în cazuri foarte grave poate fi necesar un transplant hepatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice; anilide (inclusiv combinații). Codul ATC: N02BE51.

Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr conține substanțe cu proprietăți antihistaminice H_1 și analgezice - antipiretice, fiind indicat pentru ameliorarea congestiei nazale și sinusale, precum și a cefaleei, durerilor musculare și disconfortului general provocate de răceală, gripă sau alergii.

Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr acționează prin trei mecanisme:

- Prin paracetamol: acțiune analgezică-antipiretică ce ameliorează durerea și febra (cefalee, dureri musculare).
- Prin maleat de feniramină: acțiunea antihistaminică ce reduce congestia nazală, lăcrimarea ochilor, asociate adesea cu acestea și acționează asupra fenomenelor spasmodice de tipul strănutului.
- Prin acidul ascorbic (Vitamina C): completează nevoile de acid ascorbic ale organismului și participă la unele reacții de oxidare celulară.

Paracetamolul este un derivat de para-aminofenol, fiind principalul metabolit activ al fenacetinei și acetanilidei, dar este mai puțin toxic la dozele recomandate uzual. Paracetamolul este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerilor ușoare până la moderate și ca antipiretic. Sediul și mecanismul acțiunii analgezice nu sunt pe deplin cunoscute. Acțiunea analgezică se bazează pe inhibarea sintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central și, în mai mică măsură, la nivel periferic. Acțiunea periferică poate, de asemenea, să se datoreze inhibării sintezei prostaglandinelor sau inhibării sintezei sau acțiunii altor substanțe care sensibilizează receptorii dureroși la stimularea mecanică sau chimică. Paracetamolul reduce febra probabil prin acțiune directă la nivel central asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării, producând vasodilatație periferică cu creșterea fluxului sanguin către piele, transpirație și pierdere de căldură. Acțiunea centrală implică probabil inhibarea sintezei prostaglandinelor în hipotalamus. Paracetamolul inhibă acțiunea pirogenilor endogeni asupra centrilor termoreglatori.

Maleatul de feniramină este un derivat de alkilamină, cu efecte sedative slabe, activitate anticolinergică moderată, dar proprietăți antihistaminice marcate. Își exercită acțiunea antihistaminică prin antagonizarea competitivă a histaminei în ocuparea situsurilor receptorilor H_1 de pe suprafața celulelor efectoare, dar nu se leagă de histamină pentru a o inactiva. Prin aceasta previne, dar nu inversează răspunsul mediat prin histamină. Feniramina nu blochează eliberarea histaminei, producția de anticorpi sau interacțiunea antigen – anticorp. Feniramina antagonizează, în grade variate, majoritatea efectelor histaminei, inclusiv urticaria și pruritul. Ea induce o ameliorare a congestiei nazale, rinoreei și strănutului datorită efectelor anticolinergice de diminuare a secrețiilor mucoase.

Acidul ascorbic (vitamina C) face parte din grupa vitaminelor hidrosolubile. Funcțiile biologice ale acidului ascorbic sunt numeroase.

Deși influențează numeroase procese enzimatice, acidul ascorbic nu îndeplinește în țesuturi un rol enzimatic tipic, având funcții de substrat, cofactor, transportor etc. Acidul ascorbic intervine în procesele metabolice în reacții de oxido-reducere, în biogeneza substanței celulare și a collagenului, a carnitinei și a catecolaminelor. Prin proprietățile reducătoare și capacitatea sa de a forma chelați, acidul ascorbic intervine în metabolismul mineral, având o deosebită importanță în procesul absorbției, circulației și distribuției ionilor metalici la nivel tisular.

Acidul ascorbic are un rol important în metabolismul histaminei și are rol de modulator în biosinteza prostaglandinelor. Acidul ascorbic este implicat în funcțiile imunologice și antibacteriene ale leucocitelor, prin creșterea mobilității lor și protejarea membranei leucocitare față de agenții antioxidanți. Acidul ascorbic intervine în metabolismul glucidelor, lipidelor și proteinelor, favorizează depunerea calciului în oase și vindecarea fracturilor, crește rezistența capilarelor și grăbește vindecarea plăgilor; crește rezistența la infecții a organismului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția paracetamolului după administrare orală este rapidă și aproape completă de la nivelul tractului gastro-intestinal, având o biodisponibilitate medie de 88%. Absorbția poate fi redusă dacă se administrează după o masă cu conținut ridicat de glucide și favorizată de ingestia unei cantități mari de lichid.

Maleatul de feniramină se absoarbe bine după administrarea orală, iar legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție de 72%.

Acidul ascorbic se absoarbe bine din tubul digestiv. Absorbția este diminuată la cei cu hipoaciditate sau cu tranzit intestinal accelerat. La nivel intestinal, absorbția de vitamina C se realizează împotriva gradientului de concentrație, prin intermediul unui sistem de transport specific (transport activ). În cazul administrării unor doze mari de vitamina C, absorbția intestinală se realizează prin transport pasiv (difuzie). Capacitatea maximă de absorbție intestinală este de 1200 mg în 24 de ore, la o doză de 3 g/zi.

Distribuție

Paracetamolul se distribuie rapid în mediile lichidiene. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 0,5 – 2 ore, iar în caz de supradozaj absorbția este completă în 4 ore. Dozele uzuale cu efect analgezic (doze de până la 650 mg) realizează concentrații plasmatice de 5 – 20 mcg/ml. Nu se poate face o bună corelație între concentrația plasmatică și efectul analgezic. Efectul maxim se manifestă la 1 – 3 ore după administrarea orală, acțiunea paracetamolului durând 3 – 4 ore. Legarea de proteinele plasmatice este nesemnificativă la doze care produc concentrații plasmatice sub 60 mcg/ml și poate să atingă valori moderate, ce variază între 20 – 50% la doze mari sau toxice. Concentrația plasmatică fiziologică a acidului ascorbic este de 0,7-1 μg/100 ml. Nu se depozitează în organism, fiind necesar un aport exogen continuu. S-a demonstrat că vitamina C traversează bariera fetoplacentară.

Metabolizare

Paracetamolul este extensiv metabolizat (aproximativ 90 – 95% din doză) în principal în ficat prin conjugare cu acid glucuronic, acid sulfuric și cisteină. O mică fracțiune (aproximativ 4%) este transformată prin intervenția citocrom P-450-oxidazei până la un metabolit intermediar toxic care este în mod normal inactivat prin conjugare cu glutathionul hepatic și excretat în urină sub formă de conjugați de cisteină și acid mercapturic. Când paracetamolul este administrat timp îndelungat sau pe perioadă scurtă în doze mari, depozitele de glutathion sunt epuizate, putându-se instala necroza hepatică. Acest metabolit este hepatotoxic și nefrotoxic. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 1 – 4 ore. Timpul de înjumătățire nu este modificat în caz de insuficiență renală, dar poate fi prelungit în caz de supradozaj acut, în anumite afecțiuni hepatice (ex: la cirofici), la vârstnici și la nou-născuți (2,2 – 5 ore). Uneori, timpul de înjumătățire poate fi scurtat la copii. Metabolizarea feniraminei se realizează la nivel hepatic prin sistemul citocromului P-450. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 14 – 25 de ore. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 2 – 6 ore de la administrare, iar efectul maxim este la 6 ore de la administrare, durata acțiunii fiind de 4 – 8 ore.

Eliminare

Paracetamolul se elimină pe cale renală, mai ales sub formă de metaboliți glucuronoconjugați (60 – 80%) și sulfoconjugați inactivi (20 – 30%). Paracetamolul este excretat și sub formă neschimbată în proporție de 2 – 4%.

Prin hemodializă se elimină 120 ml/min sub formă nemetabolizată, dar și metaboliții sunt, de asemenea, epurați rapid. Prin hemoperfuzie se elimină 200 ml/min, iar prin dializă peritoneală mai puțin de 10 ml/min.

Eliminarea feniraminei se face pe cale renală sub formă de metaboliți, într-un interval de 24 ore de la administrare.

Acidul ascorbic se elimină prin urină atât sub formă nemodificată cât și sub formă de metaboliți: acid L(-)-dehidroascorbic, acid 2,3-dioxo-L-gluconic și acid oxalic, în proporții variabile. Pentru un aport zilnic normal de vitamina C (60-100 mg), principalul metabolit ce se regăsește în urina adultului sănătos este acidul oxalic (30-50 mg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile studii convenționale care să folosească standardele acceptate în prezent în vederea evaluării toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu există studii pe termen îndelungat la animale pentru a evalua potențialul genotoxic și carcinogen al produsului Fervex răceală și gripă pentru copii fără zahăr.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol,
Acid citric,
Povidonă (K30),
Citrat de magneziu anhidru,
Acesulfam de potasiu,
Aromă de zmeură*,
Agenți de colorare**,
Sare***.

* Compoziția aromei de zmeură: maltodextrină, aromă de zmeură 054428A, permastabil 505528RI, amidon modificat (E 1450);

** conține: roșu allura AC (E 129), albastru strălucitor FCF (E 133), galben amurg FCF (E 110);

*** conține: clorură de sodiu și/sau sulfat de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 8 plicuri din hârtie/Al/PEJD a câte 3 g granule pentru soluție orală.

Cutie cu 12 plicuri din hârtie/Al/PEJD a câte 3 g granule pentru soluție orală.

Cutie cu 16 plicuri din hârtie/Al/PEJD a câte 3 g granule pentru soluție orală.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu este cazul

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UPSA SAS

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11888/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.