

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фервекс настинка и грип 500 mg/4 mg филмирани таблетки
Fervex cold and flu 500 mg/4 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Датум на издаване на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20190041
Разрешение №	64692
ВЗГЛАВ/МР -	14-02-2024

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Парацетамол (Paracetamol).....500 mg
Хлорфенаминов малеат (Chlorphenamine maleate).....4 mg
за една филмирана таблетка

Помощно вещество с известно действие:

Кармоизин (Азорубин) (E122) (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Продълговата лилава филмирана таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Това лекарство е предназначено за лечение, по време на простуда, ринит, ринофарингит и грипозни състояния при възрастни и деца над 15 години:

- на бистра назална секреция и сълзене от очите,
- на кихане,
- на главоболие и/или висока температура

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарственият продукт е предназначен за възрастни и деца над 15 години.

Тегло (възраст)	Дозировка за един прием	Интервал на дозирание	Максимална дневна доза (таблетки)
Възрастни и деца >50 kg (>15 години)	1 таблетка напр., 500 mg парацетамол 4 mg хлорфенамин	4 часа	4 таблетки напр., 2 000 mg парацетамол 16 mg хлорфенамин

Не превишавайте максималната дневна доза от 4 таблетки за 24 часа.

Пациенти с бъбречно увреждане

При бъбречна недостатъчност и ако не е показано друго, се препоръчва намаляване на дозата и увеличаване на интервала между приемите, на база на следната таблица:



Креатининов клирънс	Интервал на дозиране
≥ 50 ml/min	4 часа
10–50 ml/min	6 часа
< 10 ml/min	8 часа

При пациенти с бъбречно увреждане, общата доза парацетамол (като се имат предвид всички други лекарства, съдържащи парацетамол в състава си) не трябва да превишава 3 g/ден.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с активно или компенсирано хронично чернодробно заболяване, особено при тези с хепатоцелуларна недостатъчност, хроничен алкохолизъм, хронично недोхранване (ниски запаси от чернодробен глутатион) и дехидратация, общата доза парацетамол (като се имат предвид всички други лекарства, съдържащи парацетамол в състава си) не трябва да превишава 3 g/ден.

Специални клинични случаи

При следните състояния трябва да се използва минималната ефективна доза парацетамол без да се надвишава 60 mg/kg/ден (без да се надвишава 3 g/ден):

- възрастни пациенти с тегло под 50 kg,
- лека до умерена хепатоцелуларна недостатъчност,
- хроничен алкохолизъм,
- хронично недохранване (ниски запаси от чернодробен глутатион),
- дехидратация.

Максимални препоръчителни дози:

- при възрастни и деца над 50 kg, ОБЩАТА ДОЗА ПАРАЦЕТАМОЛ (КАТО СЕ ИМАТ ПРЕДВИД ВСИЧКИ ДРУГИ ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ПАРАЦЕТАМОЛ В СЪСТАВА СИ), НЕ ТРЯБВА ДА НАДВИШАВА 4 g НА ДЕН (вж. точка 4.9).
- при възрастни и деца над 50 kg, ОБЩАТА ДОЗА ХЛОРФЕНАМИНОВ МАЛЕАТ НЕ ТРЯБВА ДА НАДВИШАВА 16 mg НА ДЕН (вж. точка 4.9).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност (напр. вода, мляко, плодов сок).

За предпочитане е таблетките да се приемат вечер, поради седативният ефект на хлорфенаминовия малеат.

Честота на приложение

След минимум 4 часа, ако е необходимо, се приема още една таблетка, като не се надвишават 4 таблетки дневно.

Продължителност на лечението

Ако болката или повишената температура продължава повече от 3 дни, или симптомите не се подобряват след 5 дни лечение, терапията трябва да се преоцени.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Лекарственият продукт е противопоказан при деца под 15 години.

Свързани с наличието на парацетамол:



- тежка хепатоцелуларна недостатъчност или активно некомпенсирано чернодробно заболяване.

Свързани с наличието на хлорфенаминов малеат:

- риск от закритоъгълна глаукома,
- риск от ретенция на урина свързан с уретропростатни нарушения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението следва да бъде преосмислено при висока или персистираща температура, при появата на симптоми на суперинфекция или ако симптомите продължават след 5-тия ден.

За да се избегне риска от предозиране

- трябва да се провери за съдържание на парацетамол или хлорфенаминов малеат в състава на други лекарствени продукти (отпускани със или без рецепта),
- трябва да се спазват максималните препоръчителни дози (вж. точка 4.2).

Свързани с наличието на парацетамол:

Парацетамол трябва да се използва с повишено внимание в следните случаи:

- тегло <50 kg,
- лека до умерена хепатоцелуларна недостатъчност,
- бъбречно увреждане (виж таблицата в точка 4.2),
- глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност (G6PD) (която може да доведе до хемолитична анемия),
- хроничен алкохолизъм
- анорексия, булимия или кахексия,
- хронично недोхранване (ниски запаси на чернодробен глутатион),
- дехидратация, хиповолемия (вж. точка 4.2).

Не се препоръчва употребата на алкохол по време на лечението.

В много редки случаи се съобщава за тежки кожни реакции. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на тези тежки кожни реакции, и появата на кожен обрив или друг признак на свръхчувствителност води до прекратяване на терапията.

Свързани с наличието на хлорфенаминов малеат:

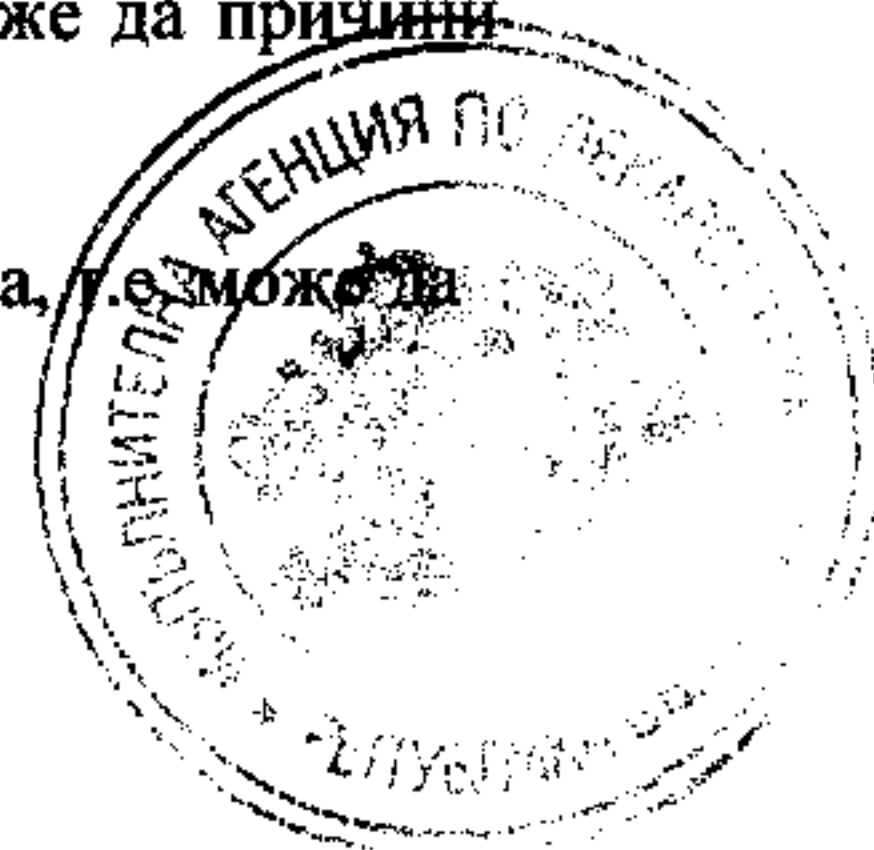
Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти (особено при възрастни пациенти) с:

- по-висока чувствителност към ортостатична хипотония, вертиго и седация,
- хронична констипация (риск от паралитичен илеус),
- възможна хипертрофия на простатата,
- тежко чернодробно и/или бъбречно увреждане, поради риск от акумулиране на молекулата.

Поради наличието на хлорфенамин, не се препоръчва прием на алкохолни напитки, лекарствени продукти, съдържащи алкохол или по време на лечението, поради засилване седативния ефект на антихистамините (вж. точка 4.5).

Този лекарствен продукт съдържа азорубин (обвиващо покритие) (E122) и може да причини алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, което може да се каже, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с наличието на парацетамол:

Комбинации, изискващи повишено внимание

+ Антивитамин К

Съществува риск от повишаване на ефекта на антивитамин К и повишен риск от хеморагия, в случай че парацетамол се приема в максимални дози (4 g дневно) в продължение на повече от 4 дни.

Необходим е по-чест контрол на протромбиновото време (INR). Може да се обсъди евентуално коригиране на дозата на антивитамин К по време на лечението с парацетамол и след прекратяване на приема.

+ Флуклоксацилин:

Препоръчва се да се внимава при едновременния прием на парацетамол с флуклоксацилин поради повишен риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (HAGMA), особено при пациенти с рисков фактор за недостатъчност на глутатион като такива с тежко бъбречно увреждане, сепсис, недोхранване и хроничен алкохолизъм. Препоръчва се внимателно проследяване за откриване появата на киселинно-алкални нарушения, а именно HAGMA, включително изследване на уринарния 5-оксопролин.

+ Взаимодействия с лабораторни тестове:

Приемът на парацетамол може да даде неверни резултати при определяне нивото на кръвната захар, определено с помощта на глюкозо-оксидаза пероксидазен тест в случай на абнормно повишени концентрации.

Приемът на парацетамол може да доведе до грешки в резултата при определяне нивото на пикочна киселина в кръвта по метода с фосфо-волфрамова киселина

Свързани с наличието на хлорфенаминов малеат:

Непрепоръчителни комбинации

+ Алкохол (в напитки или използван като помощно вещество)

Алкохолът засилва седативния ефект на H₁ антихистамините. Нарушеното внимание може да доведе до опасност при шофиране и използване на машини.

Да се избягва приема на алкохол и лекарствени продукти съдържащи алкохол.

+ Натриев оксидат

Засилено потискане на централната нервна система. Нарушеното внимание може да доведе до опасност при шофиране и работа с машини.

Комбинации, изискващи повишено внимание

+ Други атропиноподобни продукти: имипраминови антидепресанти, повечето H₁-антихистамини с атропиноподобна активност, антихолинергични антипаркинсонови лекарства, спазмолитично действащи атропиноподобни продукти, дизопирамид, фенотиазинови невролептици и клозапин.

Допълнителни атропинови нежелани реакции като ретенция на урина, констипация и сухота в устата.



+ **Други седативни продукти:** морфинови производни (аналгетици, потискащи кашлицата продукти и заместващи лечения) невролептици, барбитурати, бензодиазепини, анксиолитици различни от бензодиазепини (мепробамат), хипнотици, седативни антидепресанти (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), седативни H₁-антихистамини, централни анти-хипертонични средства, баклофен и талидомид. Засилено потискане дейността на ЦНС. Нарушената бдителност може да представлява опасност при шофиране на моторни превозни средства или работа с машини.

+ **Антихолинестеразни продукти:** риск от намаляване на ефикасността на антихолинестеразните продукти поради антагонизъм на ацетилхолиновите рецептори от хлорфенамин.

+ **Морфинови продукти:** значителен риск от акинезия на колона с тежка констипация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ако е необходимо от клинична гледна точка, Фервекс настинка и грип, филмирани таблетки може да се прилага по време на бременност, но трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време и с възможно най-ниската честота.

Асоциирани с парацетамол

Значително количество данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* са неубедителни.

Асоциирани с хлорфенамин

Клиничните резултати от епидемиологичните изследвания по-скоро изключват специфични малформации или фетотоксични ефекти свързани с хлорфенамин. Въпреки това, в случай на приложение в края на бременността, внимавайте за възможните последствия от атропиноподобните и седативните ефекти на хлорфенамин за новородените.

Кърмене

Не е известно дали хлорфенамин се екскретира в кърмата. Поради възможно седирание на новороденото или парадоксална възбуда, този лекарствен продукт не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Поради потенциален механизъм на действие върху циклоксигеназата и синтеза на простагландини, парацетамол може да има ефект върху фертилитета при жени, чрез ефект върху овулацията, който е обратим при спиране на терапията.

В изследвания при животни са наблюдавани ефекти върху мъжкия фертилитет. Релевантността на тези ефекти при хора не е известна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фервекс настинка и грип филмирани таблетки повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Особено внимание трябва да се обърне на риска от сънливост, свързан с употребата на този лекарствен продукт, особено в началото на лечението, при хора, шофиращи моторни превозни средства или работещи с машини.

Този ефект се засилва от употребата на алкохолни напитки, лекарства съдържащи алкохол или седативи. Препоръчва се терапията да бъде започната вечер.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

СВЪРЗАНИ С ПАРАЦЕТАМОЛ

Нежеланите реакции са представени по системо-органни класове. Честотата им е дефинирана както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Тромбоцитопения Левкопения Неутропения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция ¹ , (включително хипотония), Анафилактичен шок ¹ , Свръхчувствителност ¹ , Ангиедем ¹ , (едем на Квинке).
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота	Диария Абдоминални болки
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Повишаване на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Уртикария ¹ , Еритем ¹ , Кожен обрив ¹ , Пурпура ²
	Много редки	Сериозни кожни реакции ¹
¹ Тяхното начало изисква окончателно прекратяване на това лекарство и свързаните с него лекарства		
² Появата на този ефект изисква незабавно прекратяване на приема на лекарствения продукт. Продуктът може да бъде въведен отново само след медицинска консултация.		

СВЪРЗАНИ С ХЛОРФЕНАМИНОВ МАЛЕАТ

Фармакологичните характеристики на хлорфенаминов малеат причиняват нежелани реакции с различна тежест, които могат да бъдат или да не бъдат дозозависими (вж. точка 5.2):

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Левкопения, неутропения,
- Тромбоцитопения,
- Хемолитична анемия.

Нарушения на имунната система

- Оток, по-рядко ангиедем (едем на Квинке),
- Анафилактичен шок.

Появата на тези нежелани реакции изисква окончателно прекратяване на приема на това лекарство и свързаните с него лекарства.



Нарушения на нервната система

- седация или сънливост, които са по-забележими в началото на лечението,
- антихолинергични ефекти, като сухота на лигавиците, констипация, нарушение на акомодацията, мидриаза, палпитации, риск от задръжка на урина,
- ортостатична хипотония,
- нарушение на равновесието, вертиго, намалена памет или концентрация, по-често при пациенти в старческа възраст,
- неkoordinирани движения, тремор,
- объркване, халюцинации,
- в по-редки случаи: реакции от възбуден тип: възбуда, нервност, безсъние.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Еритема, сърбеж, екзема, уртикария.

Тяхната поява изисква окончателно прекратяване на това лекарство и свързаните с него лекарства.

• Пурпура

Появата на този ефект изисква незабавно прекратяване на приема на лекарствения продукт. Приемът на лекарствения продукт може да бъде възобновен, само след медицинска препоръка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Рискът от тежка интоксикация (предозиране или случайно отравяне) може да е особено висок при пациенти в старческа възраст, малки деца, пациенти с чернодробно увреждане, случаи на хроничен алкохолизъм, пациенти, страдащи от хронично недохранване и пациенти, приемащи ензимни индуктори. В тези случаи, интоксикацията може да бъде фатална.

Предозиране с парацетамол:

Симптоми

Гадене, повръщане, анорексия, бледост, замаяност, изпотяване и коремна болки в корема, които обикновено се появяват през първите 24 часа.

Свръхдоза, над 10 g парацетамол в един прием при възрастни и 150 mg/kg телесно тегло при деца, може да предизвика чернодробна цитолиза с вероятност да причини пълна и необратима некроза, водеща до нарушения - хепатоцелуларна недостатъчност, метаболитна ацидоза, енцефалопатия, която може да доведе до кома и смърт.

Същевременно повишени нива на чернодробни трансаминази, лактатна дехидрогеназа и билирубин се наблюдават едновременно с намалено протромбиново време, което може да се появи 12 до 48 часа след приема. Клиничните симптоми на чернодробно увреждане обикновено първоначално се забелязват след 1 до 2 дни и достигат своя максимум след 3 до 4 дни.

Наблюдавани са редки случаи на остър панкреатит.



Спешни мерки

- Незабавно превеждане на болния в болнично заведение.
- Преди започване на терапията, възможно най-скоро трябва да се вземе кръв в епруветка за първоначално определяне на плазмените нива на парацетамол, но не по-рано от 4 часа след приемането на парацетамол.
- Незабавна стомашна промивка с цел евакуация на погълнатото лекарство.
- Обичайното лечение при предозиране включва прилагането на антидота N-ацетилцистеин венозно или перорално, по възможност в рамките на 10 часа от приемането.
- Симптоматично лечение.
- Чернодробни тестове трябва да се проведат в началото на лечението и да се повтарят на всеки 24 часа. В повечето случаи чернодробните трансаминази се връщат към нормалните си нива в рамките на 1 до 2 седмици с пълно възстановяване на функцията на черния дроб. При много тежки случаи обаче може да се наложи трансплантация.

Предозиране с хлорфенаминов малеат:

Предозирането с хлорфенаминов малеат може да предизвика: конвулсии (особено при деца), нарушение в съзнанието, кома.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипиретик, Аналгетик, Антихистамин H1 рецепторен инхибитор, АТС код: R05X (R: дихателна система)

Механизъм на действие

Този лекарствен продукт съдържа комбинация от парацетамол, който е антипиретик и аналгетик и антихистамин – хлорфенамин.

Хлорфенаминов малеат е H1 антихистамин с пропиламинова структура и антихолинергична активност, която може да предизвика нежелани реакции.

H1 антихистамините имат общото свойство да блокират ефекта на хистамините, чрез повече или по-малко обратим конкурентен антагонизъм, особено в кожата, бронхите, тънките черва и кръвоносните съдове.

Преминаването през кръвно-мозъчната бариера е причината за седативните ефекти от хистаминов и адренолитичен тип, като вторият също може да окаже влияние върху хемодинамиката (риск от ортостатична хипотония).

5.2 Фармакокинетични свойства

Парацетамол

Абсорбция

Парацетамол, приет перорално, бързо и напълно се абсорбира. Пикови плазмени концентрации се достигат за 30 до 60 минути след приемане.

Разпределение

Парацетамол бързо се разпределя във всички тъкани. Концентрациите в кръвта, синовиалната плазмата са сравними. Слабо се свързва с плазмените протеини.



Биотрансформация

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб. Двата главни метаболитни пътя са глюкуронирането и сулфатирането. Сулфатирането се насища бързо при дози, превишаващи терапевтичния диапазон. Друг по-малко важен метаболитен път, който се катализира с помощта на цитохром Р 450, води до образуването на междинен продукт (N-ацетил бензохинон имин), който при нормални условия на използване се обезврежда бързо от редуцирания глутатион и се отделя в урината след свързване с цистеина и меркаптопуриновата киселина. В случай на масивни интоксикации количеството на този токсичен метаболит се увеличава.

Елиминиране

Елиминирането става главно през урината. 90% от погълнатата доза се елиминира през бъбреците за 24 часа, основно като глюкуронидни конюгати (60 до 80%) и сулфатни конюгати (20 до 30%). По-малко от 5% се екскретира в непроменено състояние. Елиминационният полуживот е приблизително 2 часа.

Патофизиологични вариации

Бъбречно увреждане: при тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2), елиминирането на парацетамол и неговите метаболити се забавя.

Пациенти в старческа възраст: конюгационната способност не се променя (вж. точка 4.2).

Хлорфенаминов малеат

Абсорбция

Бионаличността на хлорфенаминов малеат е между 25 и 50%. Има значителен ефект на първо премнаване през черния дроб.

Разпределение

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация е между 2 и 6 часа, но ефектът настъпва максимум 6 часа след приема. Продължителността на ефекта варира от 4 до 8 часа. Свързването с плазмените протеини е 72%.

Биотрансформация

Метаболизмът е чернодробен и чрез деметилиране води до неактивен метаболит.

Елиминиране

Елиминирането е чрез урината в сравнимо съотношение между непроменена или метаболизирана форма. Елиминационният полуживот е между 14 и 25 часа.

Патофизиологични вариации

- Чернодробната или бъбречната недостатъчност увеличават полуживота на хлорфенаминовия малеат.
- Хлорфенаминовият малеат преминава през плацентата. Не е известно дали хлорфенаминов малеат се екскретира в кърмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Парацетамол

Липсват конвенционални проучвания, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий



Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Повидон К90
Глицерол дибехенат
Магнезиев стеарат

Обвиващо покритие

Хипромелоза (Е464)
Кармоизин (Азорубин) (Е122)
Индигокармин (Е132)
Полидекстроза
Калциев карбонат
Талк
Триглицериди със средна верига

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

4 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).
8 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).
12 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).
16 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).
20 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).
24 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).
28 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).
32 филмирани таблетки в блистер (PVC/алуминий).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UPSA SAS
3, rue Joseph Monier
92500 RUEIL-MALMAISON
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21.02.2019 г.

Дата на последно подновяване: 12.10.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2024

