CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fervex ból i gorączka C Plus, 330 mg + 200 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka musująca zawiera 330 mg paracetamolu *(Paracetamolum)* i 200 mg kwasu askorbowego *(Acidum ascorbicum)*.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
330 mg sodu, 17 mg potasu, 300 mg sorbitolu (E420) i 50 mg benzoesanu sodu (E211) w jednej tabletce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Ból o łagodnym i średnim nasileniu różnego pochodzenia (bóle głowy, zębów, stawów, mięśni, bóle miesiączkowe, nerwobóle i inne).
- Leczenie objawowe stanów grypopodobnych i przeziębienia.
- Gorączka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała większej niż 27 kg (tzn. w wieku od około 8 lat).

Dawkowanie
Zalecana dawka jednorazowa paracetamolu wynosi 10 do 15 mg/kg masy ciała (mc.) co 4 do 6 godzin, do maksymalnej dawki dobowej 75 mg/kg mc. Całkowita dawka dobowa paracetamolu nie może być większa niż 4 g. Minimalny odstęp między dawkami wynosi 4 godziny.
Przybliżony wiek odpowiadający określonej masie ciała został podany jedynie jako wskazówka.

Szczególne grupy pacjentów

Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku powyżej 15 lat)
Dawka jednorazowa to jedna lub dwie tabletki. W razie konieczności dawkę można powtarzać, lecz po czasie nie krótszym niż 4 godziny. Zwykle nie ma konieczności stosowania dobowej dawki paracetamolu większej niż 3 g (9 tabletek). Jednak w przypadku nasilonego bólu dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej 4 g (12 tabletek).

Dzieci i młodzież o masie ciała do 50 kg
Dawkę ustala się na podstawie masy ciała dziecka.
Zalecana dawka jednorazowa paracetamolu wynosi 10 mg/kg mc. W razie konieczności dawkę można powtarzać, lecz po czasie nie krótszym niż 4, 6 lub 8 godzin. Maksymalna dawka dobowa paracetamolu wynosi 60 mg/kg mc. na dobę.

Dzieci o masie ciała 27 do 33 kg (w wieku od około 8 do 12 lat)
Dawka jednorazowa to jedna tabletka, w razie konieczności dawkę można powtarzać co 4 godziny. Nie należy stosować więcej niż 6 tabletek na dobę (1980 mg paracetamolu).

Dzieci o masie ciała 33 do 50 kg (w wieku od 12 do 15 lat)
Dawka jednorazowa to jedna do dwóch tabletek, w razie konieczności dawkę można powtarzać co 6 godzin. Nie należy stosować więcej niż 8 tabletek na dobę (2640 mg paracetamolu).

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek minimalny odstęp pomiędzy dawkami powinien być zgodny z następującym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami
CrCl ≥ 50 ml/min	4 godziny
CrCl 10-50 ml/min	6 godzin
CrCl < 10 ml/min	8 godzin

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę leku lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. W następujących sytuacjach maksymalna dawka dobowa nie powinna być większa niż 60 mg/kg mc. na dobę (nie powinna być większa niż 2 g na dobę):
- u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg,
- przewlekła lub wyrównana czynna choroba wątroby, zwłaszcza łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby,
- zespół Gilberta (rodzinna hiperbilirubinemia niehemolityczna),
- przewlekła choroba alkoholowa,
- przewlekłe niedożywienie (niskie rezerwy glutationu w wątrobie),
- odwodnienie.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletkę musującą należy rozpuścić w szklance wody i wypić przygotowany roztwór. Nie należy żuć ani połykać tabletek.

Częstość stosowania
Stosowanie produktu pozwala zapobiec okresowym nasileniom bólu lub gorączki, jeśli:
- u dzieci zostanie zachowany regularny odstęp w podawaniu dawek zarówno w dzień, jak i w nocy,
- u dorosłych odstęp pomiędzy dawkami nie może być krótszy niż 4 godziny.

Czas trwania leczenia
U dorosłych nie stosować produktu bez zalecenia lekarza dłużej niż 5 dni w przypadku bólu, a w przypadku przeziębienia i grypy lub gorączki – dłużej niż 3 dni. U dzieci i młodzieży nigdy nie stosować produktu dłużej niż 3 dni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paracetamol lub chlorowodorek propacetamolu (prekursor paracetamolu), kwas askorbowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 27 kg.
- Pierwszy trymestr ciąży.

Związane z paracetamolem
- Ciężka niewydolność wątroby lub czynna niewyrównana choroba wątroby.
- Niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD), może prowadzić do anemii hemolitycznej.
- Leczenie inhibitorami MAO oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu leczenia.

Związane z kwasem askorbowym
- Kamica nerkowa, w przypadku, gdy podawane są duże dawki witaminy C (większe niż 1 g).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia
Ten produkt leczniczy zawiera paracetamol. Aby uniknąć ryzyka przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane produkty lecznicze (w tym wydawane na receptę lub bez recepty) nie zawierają paracetamolu.

Nie stosować dawek większych niż zalecane. Podawanie dawek paracetamolu większych niż zalecane niesie ryzyko bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kliniczne, podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (obejmujące nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) pojawiają się zazwyczaj po jednym do dwóch dni od przedawkowania paracetamolu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach. Leczenie z zastosowaniem antidotum powinno zostać wdrożone tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Paracetamol może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą być śmiertelne. Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i przestaniu stosowania produktu w przypadku wystąpienia wysypki skórnej lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania produktu nie należy pić alkoholu ani przyjmować leków zawierających alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby.
Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia.

Środki ostrożności

Związane z paracetamolem
Należy zachować ostrożność przy stosowaniu paracetamolu (patrz punkt 4.2):
- w zaburzeniach czynności wątroby, w tym zespole Gilberta (rodzinnej hiperbilirubinemii),
- w zaburzeniach czynności nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2),
- w chorobie alkoholowej,
- w przypadku anoreksji, bulimii lub kacheksji,
- u pacjentów przewlekle niedożywionych (z niskimi rezerwami glutationu w wątrobie),
- w odwodnieniu organizmu,
- w przypadku hipowolemii.

Podczas długotrwałego (powyżej 3 miesięcy) stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z przewlekłym bólem głowy, przy stosowaniu co dwa dni lub częściej, może dojść do rozwoju lub nasilenia bólu głowy. Bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (ang. *Medication-Overuse Headache*, MOH) nie należy leczyć przez zwiększanie dawki. W takich przypadkach, w porozumieniu z lekarzem, należy zaprzestać stosowania leków przeciwbólowych.

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.

Związane z kwasem askorbowym
Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu żelaza oraz predyspozycjami do powstawania kamieni moczowych lub nerkowych.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
Produkt zawiera 330 mg sodu w jednej tabletce musującej, co odpowiada 16,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dawka dobowa tego produktu leczniczego pokrywa 198% zalecanego przez WHO dziennego spożycia sodu.
Produkt leczniczy Fervex ból i gorączka C Plus jest produktem o dużej zawartości sodu. Należy to szczególnie uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z małą zawartością sodu.

Produkt zawiera 300 mg sorbitolu w każdej tabletce musującej. Nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną produktów leczniczych.

Produkt zawiera 17 mg potasu w każdej tabletce musującej, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Ze względu na zawartość benzoesanu sodu może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia), których matki stosowały produkt w okresie ciąży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z paracetamolem
Przeciwwskazane jest stosowanie produktu jednocześnie z inhibitorami MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami ze względu na możliwość wystąpienia stanu pobudzenia i wysokiej gorączki.

Salicylamid może wydłużać czas wydalania paracetamolu.

Substancje indukujące enzymy: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i substancji indukujących enzymy.

Jednoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, takich jak: ziele dziurawca, leki przeciwpadaczkowe, barbiturany, ryfampicyna, może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu (patrz punkt 4.9).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania izoniazydu i zydowudyny.

Jednoczesne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie paracetamolu z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny, w tym warfaryną, może prowadzić to wystąpienia nieznacznych zmian w wartościach współczynnika INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstość monitorowania wartości współczynnika INR w trakcie jednoczesnego stosowania, jak również przez tydzień po odstawieniu paracetamolu.

Jednocześnie podana fenytoina może spowodować zmniejszenie skuteczności paracetamolu i zwiększenie ryzyka toksyczności dla wątroby. Pacjenci leczeni fenytoiną powinni unikać dużych i (lub) przewlekle stosowanych dawek paracetamolu. Tych pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów hepatotoksyczności.

Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania produktu z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.

Flukloksacylina: 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).

Związane z kwasem askorbowym
Jednoczesne stosowanie dużych dawek witaminy C z deferoksaminą (substancją chelatującą) może zwiększać toksyczność tkankową żelaza i prowadzić do niewydolności serca.

Witamina C przyspiesza wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego.

Stosowanie dużych dawek witaminy C z substancjami o charakterze kwasów lub zasad może powodować zmniejszenie wydalania produktów kwasowych z moczem oraz zwiększenie wydalania produktów zasadowych z moczem.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych
Paracetamol może wpływać na oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą fosforowolframową oraz oznaczenie stężenia glukozy we krwi metodą oksydazowo-peroksydazową, Kwas askorbowy może wpływać na wyniki oznaczania stężenia glukozy we krwi lub moczu, a także na oznaczanie krwi utajonej w kale.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania produktu Fervex ból i gorączka C Plus w czasie ciąży i laktacji chyba, że pod nadzorem lekarza.

Ciąża

Związane z paracetamolem

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero* są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Związane z kwasem askorbowym

Witamina C przenika z krwi matki do krwi płodu poprzez mechanizm aktywnego transportu.

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym paracetamol przenika do mleka matek karmiących w małych ilościach.
Obserwowano występowanie wysypki u noworodków, które są karmione piersią.
Paracetamol może być stosowany w okresie karmienia piersią tylko za zgodą lekarza i w indywidualnych przypadkach.
Witamina C przenika do mleka matek karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Fervex ból i gorączka C Plus nie wpływa na sprawność psychofizyczną.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ działania niepożądane opisane poniżej zgłaszane były dobrowolnie z populacji o nieznanej wielkości, nie zawsze możliwe jest wiarygodne oszacowanie ich częstości.

W razie wystąpienia:

- reakcji uczuleniowych obejmujących świąd, wysypkę, pokrzywkę, rumień, duszność, skurcz oskrzeli, ostrą uogólnioną osutkę krostkową, obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny,
- toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, zespołu Stevensa-Johnsona

pacjent powinien odstawić lek Fervex ból i gorączka C Plus i natychmiast zostać objęty opieką medyczną, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Fervex ból i gorączka C Plus, jak również samego paracetamolu oraz witaminy C, w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona jako nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	agranulocytoza[1], trombocytopenia[2], neutropenia[2], leukopenia[2]
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcja anafilaktyczna (w tym niedociśnienie)[1,2], wstrząs anafilaktyczny[2],

		reakcje nadwrażliwości[1,2], obrzęk naczynioruchowy[2]
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	biegunka[2,3], ból brzucha[1,2,3]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	zapalenie wątroby[1], zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych[2]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	pokrzywka[1,2,3], rumień[2], wysypka[1,2,3], plamica[2], zapalenie skóry[1], świąd[1], ostra uogólniona osutka krostkowa[2], toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka[2], zespół Stevensa-Johnsona[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	zawroty głowy[3]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	hiperoksaluria[3], zmiana zabarwienia moczu[3]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

[1] związane ze stosowaniem produktu leczniczego Fervex ból i gorączka C Plus
[2] związane ze stosowaniem paracetamolu
[3] związane ze stosowaniem witaminy C

Ponadto paracetamol bardzo rzadko powoduje częstoskurcz, kolkę nerkową, martwicę brodawek nerkowych, ostrą niewydolność nerek, wymioty i nudności oraz rzadko złe samopoczucie.

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 niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Duże dawki kwasu askorbowego (większe niż 1 g) mogą u niektórych osób powodować rozwój kamicy szczawianowej i moczanowej oraz nasilać hemolizę u osób z niedoborem G6PD w postaciach z przewlekłą hemolizą.

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

Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby (obejmującego nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) dotyczy szczególnie pacjentów w wieku podeszłym, małych dzieci, pacjentów długotrwale niedożywionych, z chorobą alkoholową, chorobami wątroby oraz pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe (równie często występuje przypadkowe zatrucie, jak i przedawkowanie).
W tych przypadkach przedawkowanie może mieć nawet skutek śmiertelny.

Objawy przedawkowania paracetamolu
Przedawkowanie produktu może spowodować w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawy, takie jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, bladość, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna rozwijać się uszkodzenie wątroby, objawiające się rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Przedawkowanie po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5 g lub więcej w przypadku osób dorosłych lub 140 mg/kg masy ciała u dzieci, powoduje cytolityczne zapalenie wątroby, mogące spowodować pełną i nieodwracalną martwicę, objawiającą się niewydolnością wątroby, kwasicą metaboliczną i encefalopatią wątrobową, która może doprowadzić do śpiączki lub śmierci.

Jednocześnie w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu, obserwuje się zwiększone poziomy enzymów wątrobowych (transaminaz AspAT i AlAT), dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny, przy zmniejszonych poziomach protrombiny. Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj po 1-2 dniach od podania produktu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach.

Obserwowano rzadkie przypadki ostrego zapalenia trzustki.

Postępowanie przy przedawkowaniu
Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Zaleca się podanie 60-100 g węgla aktywnego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Należy je wykonać przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej, ale nie wcześniej niż 4 godziny po przyjęciu paracetamolu. Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: należy podać co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną (podawaną dożylnie lub doustnie w ciągu 8 godzin po przyjęciu produktu) i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach.

W razie potrzeby należy wdrożyć leczenie objawowe.

Na początku leczenia należy przeprowadzić próby wątrobowe i powtarzać je co 24 godziny.
W większości przypadków poziomy transaminaz wracają do normy po upływie 1-2 tygodni z pełnym przywróceniem pierwotnej czynności wątroby. Jednakże w bardzo ciężkich przypadkach może być konieczne przeszczepienie wątroby.

Objawy przedawkowania kwasu askorbowego
Podanie dawki kwasu askorbowego, większej niż 1 g na dobę, może powodować: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zgaga, biegunka, wzdęcia) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych (kamica szczawianowa, kamica cystynowa i (lub) kamica moczanowa).

Podanie dawki kwasu askorbowego, większej niż 2 g na dobę, może wpływać na wyniki następujących badań laboratoryjnych: stężenia kreatyniny lub glukozy we krwi i moczu metodą oksydazowo-peroksydazową, może powodować zaburzenia metabolizmu żelaza.

Przekroczenie dawki kwasu askorbowego, wynoszącej 3 g na dobę, niesie ryzyko wystąpienia hemolizy u pacjentów z niedoborem G6PD.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.
Kod ATC: N02 BE 51

Produkt Fervex ból i gorączka C Plus jest lekiem przeciwbólowym, zawierającym dwie substancje czynne: paracetamol oraz kwas askorbowy.

Paracetamol
Wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.
W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego oddziaływania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego.
Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie hamuje agregacji płytek krwi.
Paracetamol w mniejszym stopniu niż salicylany podrażnia błonę śluzową żołądka

Kwas askorbowy
Jest niezbędną dla człowieka witaminą rozpuszczalną w wodzie. Bierze udział w syntezie kolagenu i substancji międzykomórkowej oraz w procesach oksydoredukcyjnych. Kwas askorbowy uczestniczy w wielu procesach metabolicznych, takich jak: metabolizm fenyloalaniny, tyrozyny, kwasu foliowego, noradrenaliny, histaminy, żelaza, a także w przemianie enzymatycznej niektórych leków, węglowodanów, syntezie lipidów, białek i karnityny, w procesach immunologicznych, hydroksylacji serotoniny, ochronie ciągłości naczyń krwionośnych. Ułatwia wchłanianie żelaza.
Stosowanie kwasu askorbowego jest korzystne w przebiegu chorób przeziębieniowych, podczas których występuje zwiększone zapotrzebowanie na witaminę C.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Wchłanianie
Paracetamol ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 30- 60 minutach.

Dystrybucja
Paracetamol szybko przenika do wszystkich tkanek. Stężenia we krwi, ślinie i osoczu są porównywalne. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dwa główne szlaki metaboliczne to sprzęganie z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym. Inny szlak metaboliczny, katalizowany przez cytochrom P450 prowadzi do powstawania toksycznego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoiminy), który podczas stosowania zalecanych dawek ulega szybkiej detoksykacji poprzez zredukowany glutation i wydaleniu z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Mechanizm ten ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż zalecane, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznego metabolitu i uszkodzenia wątroby.

Eliminacja
Wydalanie odbywa się głównie z moczem. 90% przyjętej dawki ulega wydaleniu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonych glukuronianów (60 - 80%) oraz siarczanów (20 - 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydala się w niezmienionej postaci. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

Zmienność patofizjologiczna
Osoby w podeszłym wieku: wydajność procesu sprzęgania nie ulega zmianie, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania. Dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów nie jest zwykle wymagane.

Niewydolność nerek: w przypadkach ciężkiej niewydolności nerek okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony. Dlatego też u tych pacjentów minimalny odstęp między dawkami wynosi 6 lub 8 godzin.

Niewydolność wątroby: należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie paracetamolu jest przeciwwskazane w przypadku stwierdzonej niewyrównanej aktywnej choroby wątroby, a szczególnie alkoholowego zapalenia wątroby, kiedy CYP 2E1 ulega indukcji, powoduje zwiększenie powstawania hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu.

Kwas askorbowy
Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i jest dystrybuowany do wszystkich tkanek. Największe stężenie stwierdzono w płytkach krwi, białych krwinkach, tkance wątroby i soczewkach oczu Około 25% kwasu askorbowego wiąże się z białkami osocza.
Kwas askorbowy jest metabolizowany w wątrobie i wydalany przez nerki, częściowo w postaci niezmienionej, częściowo w postaci metabolitów szczawianowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach prowadzonych na szczurach i myszach oceniano efekt działania paracetamolu podawanego w stężeniu 0, 600, 3000 oraz 6000 ppm przez 2 lata. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania paracetamolu na szczury, osobniki męskie, ani na myszy, osobniki męskie i żeńskie. Niejednoznaczne oznaki działania rakotwórczego zanotowano u osobników żeńskich szczurów, w oparciu o zwiększone występowanie białaczki z komórek jednojądrzastych.

Porównawcze dane literaturowe dotyczące genotoksyczności oraz działania rakotwórczego paracetamolu pokazały, że efekty genotoksyczne pojawiają się tylko w przypadku stosowania dawek powyżej zalecanych limitów i objawiają się poważnym toksycznym działaniem na wątrobę oraz szpik kostny. Poziom progowy dla działania genotoksycznego nie został osiągnięty przy stosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu, Badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego przy stosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby. Rakotwórcze działanie paracetamolu było obserwowane jedynie w starszych badaniach przy podawaniu bardzo wysokich, cytotoksycznych dawek.

Nie zaobserwowano działań teratogennych u myszy oraz u szczurów, którym podawano kwas askorbowy w dawkach 20-4000 razy większych niż dobowe zapotrzebowanie dla człowieka.

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu wodorowęglan, sodu wodorowęglan, sorbitol (E420), kwas cytrynowy bezwodny, sodu benzoesan (E211), sodu dokuzynian, powidon.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC. Chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba polipropylenowa, zamykana korkiem polietylenowym (zawierającym środek pochłaniający wilgoć: sito molekularne), w tekturowym pudełku, zawierającym 1 lub 2 tuby po 10 tabletek musujących.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu 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

R/3374

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.12.1994
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

…