1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fervex bez cukura, granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā pieaugušajiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 500 mg paracetamola, 25 mg feniramīna maleāta un 200 mg askorbīnskābes.
SNN: *paracetamolum, pheniramini maleas, acidum ascorbicum.*

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: aspartāms (E951) (50 mg paciņā), mannīts (3515 mg paciņā) un aromatizētājā: etilspirts (3 mg paciņā) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā.
Balts vai gandrīz balts granulēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vienlaicīgai, simptomātiskai drudža, vieglu sāpju un iesnu ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.
Granulas jāizšķīdina glāzē karsta vai auksta ūdens.

Pieaugušajiem un bērniem, kuri vecāki par 15 gadiem.

Vecums (ķermeņa masa)	Deva vienā lietošanas reizē	Ievadīšanas intervāls	Maksimālā diennakts deva
Pieaugušie un bērni vecāki par 15 gadiem (virs 50 kg)	**1 paciņa** (500 mg paracetamola, 25 mg feniramīna, 200 mg askorbīnskābes)	Minimāli 4 stundas	**3 paciņas** (1500 mg paracetamola, 75 mg feniramīna, 600 mg askorbīnskābes)

Nieru mazspēja
Izteiktas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) starplaikam starp divām lietošanas reizēm jābūt vismaz 8 stundām.

Kopējā paracetamola deva (ņemot vērā visas citas zāles, kas satur paracetamolu) nedrīkst pārsniegt 3 g dienā.

Īpašas klīniskās situācijas
Jāapsver zemākā iespējamā efektīvā paracetamola deva, nepārsniedzot 60 mg/kg/dienā (nepārsniedzot 3 g/dienā), šādos gadījumos:
• pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg,
• viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi,
• hronisks alkoholisms,
• hroniski nepietiekams uzturs (zemas aknu glutationa rezerves),

• dehidratācija.

Maksimālās ieteicamās devas:
• pieaugušajiem un bērniem, kuru ķermeņa masa ir virs 50 kg, KOPĒJĀ PARACETAMOLA DEVA (ŅEMOT VĒRĀ VISAS CITAS PARACETAMOLU SATUROŠĀS ZĀLES) NEDRĪKST PĀRSNIEGT 4 GRAMUS DIENĀ (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Pirms lietošanas granulas jāizšķīdina glāzē ūdens. Saaukstēšanās gadījumā, kad parādās pirmie simptomi, zāles labāk lietot vakarā ar karstu ūdeni. Karstais dzēriens pastiprina diurēzi un svīšanu un atvieglo toksīnu izvadīšanu.

Ārstēšanas ilgums
Maksimālais ārstēšanas ilgums ir 5 dienas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Aknu mazspēja.
Slēgtā kakta glaukoma.
Priekšdziedzera hiperplāzija.
Bērniem līdz 15 gadu vecumam.
Vienlaicīga MAO inhibitoru lietošana un 2 nedēļas pēc ārstēšanas ar MAO inhibitoriem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja simptomi nepāriet pēc 5 dienām, terapija jāizvērtē no jauna.

Ārstēšanas laikā nav ieteicams lietot alkoholu.

Paaugstināta hepatotoksicitātes riska dēļ, jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto pacienti ar:
- Žilbēra sindromu (iedzimto hiperbilirubinēmiju),
- smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≤ 10 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu),
- alkohola atkarību,
- anoreksiju, bulīmiju, kaheksiju vai hronisku nepietiekamu uzturu (zemas aknu glutationa rezerves),
- dehidratāciju, hipovolēmiju.

Alkoholisku dzērienu, nātrija oksibātu vai sedatīvu līdzekļu (it īpaši barbiturātu) vienlaicīga lietošana pastiprina antihistamīna līdzekļu sedatīvo iedarbību, tāpēc ārstēšanas laikā no tiem jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Galvenokārt psihiskās atkarības risks rodas tikai tad, ja tiek lietotas ilgstoši lielākas devas par ieteiktajām.

Lai izvairītos no pārdozēšanas riska, jāpārbauda, vai vienlaicīgi netiek lietotas citas zāles, kas satur paracetamolu un feniramīnu, vai citi antihistamīna līdzekļi (tajā skaitā zāles, kas izsniedzamas ar vai bez receptes). Pieaugušajiem ar ķermeņa masu virs 50 kg maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 4 g (skatīt 4.9. apakšpunktu). Bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 37 kg, kopējā paracetamola deva nedrīkst pārsniegt 80 mg/kg/dienā (skatīt 4.9. apakšpunktu). Bērniem ar ķermeņa masu no 38 kg līdz 50 kg kopējā paracetamola deva nedrīkst pārsniegt 3 g/dienā (skatīt 4.9. apakšpunktu).
Vienlaicīga acetilsalicilskābes vai nesteroīdo pretsāpju līdzekļu lietošana nav pamatota.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mannītu. Mannītam var būt viegla caureju veicinoša iedarbība.

Šīs zāles satur 50 mg aspartāma katrā paciņā. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Šīs zāles satur 3 mg alkohola (etilspirta) katrā paciņā, kas ir līdzvērtīgi 0,04 mg/kg. Šo zāļu daudzums paciņā ir līdzvērtīgi mazāk kā 1 ml alus vai 1 ml vīna.
Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paracetamols
Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inducē aknu enzīmus, kā hipnotiskie un pretepilepsijas līdzekļi (tai skaitā fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns), un rifampicīns, var izraisīt aknu darbības traucējumus, pat lietojot paracetamolu tādās devās, kas parasti uzskatītas par drošām.

Paracetamols var nozīmīgi pagarināt hloramfenikola eliminācijas laiku un palielināt tā toksicitāti, ja to lieto vienlaicīgi.

Var pieaugt neitropēnijas risks, ja paracetamolu un zidovudīnu (AZT) lieto vienlaicīgi. Tāpēc paracetamolu kopā ar zidovudīnu drīkst lietot tikai gadījumā, ja tā ordinējis ārsts.

Paracetamola uzsūkšanos paātrina metoklopramīds un domperidons.

Paracetamola uzsūkšanos samazina holesteramīns.

Kombinācijas, kurām nepieciešama piesardzība lietošanā

K vitamīna antagonisti
Ja paracetamolu lieto maksimālās devās (4 g/dienā) vismaz 4 dienas, var pastiprināties K vitamīna antagonistu iedarbība un asiņošanas risks. Regulāri jākontrolē INR. Ārstēšanas laikā ar paracetamolu un pēc tās pārtraukšanas, nepieciešama K vitamīna antagonistu devas pielāgošana.

Flukloksacilīns
Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis* - HAGMA) risks, īpaši pacientiem ar glutationa deficīta riska faktoru, piemēram, smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un hronisku alkoholismu. Ieteicama rūpīga uzraudzība, lai atklātu skābes bāzes traucējumus, proti, HAGMAS, parādīšanos, tajā skaitā nosakot 5-oksoprolīnu urīnā.

Ietekme uz laboratorisko izmeklējumu rezultātiem
Paracetamola lietošana var traucēt urīnskābes noteikšanu asinīs ar fosforvolframskābes metodi un glikozes noteikšanu asinīs ar glikozes oksidāzes-peroksidāzes metodi.

Feniramīns
Alkohols pastiprina H1-blokatoru sedatīvo iedarbību. Jāizvairās lietot alkoholiskos dzērienus un zāles, kas satur etilspirtu.

Citas zāles ar antiholīnerģisko darbību (neselektīvie monoamīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, piemēram, amitriptilīns un imipramīns, sedatīvie antihistamīna līdzekļi, antiholīnerģiskie pretparkinsonisma līdzekļi, spazmolītiskie līdzekļi ar antiholīnerģisko darbību, dizopiramīds, fenotiazīna antipsihotiskie līdzekļi) var palielināt noteiktu nevēlamu blakusparādību, tādu kā urīna aizture, aizcietējums un sausums mutē, iespējamību.

Citi sedatīvie līdzekļi (morfīna atvasinājumi, antipsihotiskie līdzekļi, barbiturāti, benzodiazepīni, citi anksiolītiskie līdzekļi, miega līdzekļi, sedatīvie antidepresanti, sedatīvie antihistamīna līdzekļi, centrālās darbības antihipertensīvie līdzekļi, baklofēns un talidomīds) var pastiprināt nomācošo

ietekmi uz centrālo nervu sistēmu un ietekmēt modrību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pieejami klīniski dati par paracetamola lietošanu kopā ar C vitamīnu un feniramīnu.

Liels datu apjoms par grūtniecēm neliecina ne par anomālijas izraisošu iedarbību, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi.

Tādēļ piesardzības nolūkos šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecēm.

Barošana ar krūti
Tā kā trūkst pētījumu ar dzīvniekiem un klīnisko datu par cilvēkiem, risks ar krūti barotiem bērniem nav zināms. Tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles var izraisīt miegainību, kas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Saistītas ar paracetamola klātbūtni
Blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežuma kategorijas ir definētas šādi:
ļoti bieži (≥1/10);
bieži (≥1/100 līdz <1/10);
retāk (≥1/1 000 līdz <1/100);
reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000);
ļoti reti (<1/10 000);
biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	**Nevēlamas blakusparādības**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	trombocitopēnija, leikopēnija, neitropēnija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reti	savārgums
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	anafilaktiska reakcija (ieskaitot hipotensiju)[1], anafilaktiskais šoks[1,] paaugstināta jutība[1,] angioedēma[1]
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Nav zināms	caureja, sāpes vēderā
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Nav zināms	paaugstināts aknu enzīmu daudzums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Reti	izsitumi[1], nātrene[1], eritēma[1]
	Ļoti reti	nopietnas ādas reakcijas[1]
	Nav zināms	purpura[2]

[1]To rašanās gadījumā pilnībā jāpārtrauc šo zāļu un saistīto medikamentu lietošana.

[2] Šo blakusparādību rašanās gadījumā nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana. Zāles var atsākt lietot tikai pēc ārsta ieteikuma.

Saistītas ar feniramīna maleāta klātbūtni

Šīs zāļu vielas farmakoloģiskās īpašības izraisa nevēlamas blakusparādības, kurām ir dažāda smaguma pakāpe un kuras var būt atkarīgas no devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
• leikopēnija, neitropēnija,
• trombocitopēnija,
• hemolītiskā anēmija.

Imūnās sistēmas traucējumi
• tūska, retāk angioedēma,
• anafilaktiskais šoks.
To rašanās gadījumā pilnībā jāpārtrauc šo zāļu un saistīto medikamentu lietošana.

Nervu sistēmas traucējumi
• Sedācija vai miegainība, kas ir izteiktāka ārstēšanas sākumā.
• Miegainība.
• Antiholīnerģiska iedarbība, piemēram, gļotādu sausums, aizcietējums, traucējumi.
•Akomodācijas traucējumi, midriāze, sirdsklauves, urīna aiztures risks.
• Ortostatiskā hipotensija.
• Līdzsvara traucējumi, reibonis, atmiņas vai koncentrēšanās spējas zudums, biežāk sastopami gados vecākiem cilvēkiem.
• Motori koordinācijas traucējumi, trīce.
• Garīgs apjukums, halucinācijas.
• Retāk uzbudinājuma veida sekas: uzbudinājums, nervozitāte, bezmiegs.

Ādas un zemādas audu bojājumi
- Eritēma, nieze, ekzēma, nātrene.

To rašanās gadījumā pilnībā jāpārtrauc šo zāļu un saistīto medikamentu lietošana.
- Purpura.

Šo blakusparādību rašanās gadījumā nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana. Zāles var atsākt lietot tikai pēc ārsta ieteikuma.

Antiholīnerģiska iedarbība, piemēram, gļotādas sausums, akomodācijas traucējumi, urīna aizture, apjukums un uzbudinājums, biežāk sastopams gados vecākiem cilvēkiem.

Askorbīnskābe
Dažiem pacientiem lielas C vitamīna devas (vairāk par 1 g) var veicināt skābeņskābes vai urīnskābes litiāžu attīstību un pastiprināt hemolīzi pacientiem ar G6PD deficītu hroniskās hemolīzes formas gadījumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Feniramīns
Pārdozēšana var izraisīt krampjus (īpaši bērniem), apziņas traucējumus un komu.

Paracetamols

Gados vecākiem pacientiem un it īpaši maziem bērniem pastāv saindēšanās risks (bieža ir gan terapeitiskā pārdozēšana, gan nejauša saindēšanās), kas var izraisīt nāvi.

Simptomi: parasti pirmo 24 stundu laikā rodas slikta dūša, vemšana, ēstgribas trūkums, bālums, sāpes vēderā.

Paracetamola pārdozēšana, ja pieaugušie lietojuši vairāk par 10 g un bērni lietojuši vairāk par 150 mg/kg ķermeņa masas, var izraisīt aknu citolīzi, kas var inducēt pilnīgu un neatgriezenisku nekrozi, kā rezultātā rodas hepatocelulārā mazspēja, metabolā acidoze, encefalopātija, kas var izraisīt komu un nāvi.

Vienlaikus novēro palielinātu aknu transamināžu, laktātdehidrogenāzes un bilirubīna līmeni un samazinātu protrombīna līmeni, kas var rasties 12 līdz 48 stundas pēc zāļu lietošanas.
Aknu bojājuma klīniskie simptomi parasti tiek novēroti pēc 1 līdz 2 dienām, maksimumu sasniedzot pēc 3 līdz 4 dienām.
Ir novēroti reti akūta pankreatīta gadījumi.

Neatliekamās palīdzības pasākumi
- Tūlītēja stacionēšana.
- Zāles ātri jāizvada, veicot kuņģa skalošanu.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāpaņem asins analīze, lai noteiktu paracetamola koncentrāciju plazmā.
- Pārdozēšanas gadījumā parasti pēc iespējas ātrāk, ja iespējams 10 stundu laikā pēc lietošanas, intravenozi vai iekšķīgi jāievada antidots - N-acetilcisteīns.
- Simptomātiska terapija.
    - Ārstēšanas sākumā jāveic aknu izmeklējumu testi un jāatkārto tie ik pēc 24 stundām. Vairumā gadījumu aknu transamināžu līmenis normalizējas 1 līdz 2 nedēļu laikā, pilnībā atjaunojoties aknu darbībai. Tomēr ļoti smagos gadījumos var būt nepieciešama aknu transplantācija.

Askorbīnskābe
Askorbīnskābes daudzums, kas pārsniedz organismam nepieciešamo, neizmainītā veidā ātri izdalās ar urīnu; parasti tas notiek, ja ieņemtā deva pārsniedz 200 mg dienā. Askorbīnskābi var izvadīt ar hemodialīzi. Pacientiem ar G6PD deficītu lielas askorbīnskābes devas var izraisīt hemolīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi. ATĶ kods: N02BE51.

Fervex darbības pamatā ir 3 veidu farmakoloģiskā darbība:
- antihistamīna iedarbība, kas samazina izdalījumus no deguna un acu asarošanu, kas bieži saistīta ar saaukstēšanos, un darbojas pret spazmatiskām parādībām, piemēram, šķaudīšanas lēkmēm;
- pretsāpju-pretdrudža iedarbība, kas atvieglo sāpes (galvassāpes, muskuļu sāpes) un samazina drudzi;
- kompensē organisma palielināto vajadzību pēc askorbīnskābes.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Paracetamols
Uzsūkšanās
Iekšķīgi lietojot, paracetamola uzsūkšanās notiek ātri un pilnīgi. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 60 minūšu laikā pēc zāļu lietošanas.

Izkliede

Paracetamols ātri izplatās visos audos. Koncentrācija asinīs, siekalās un plazmā ir līdzīga. Maz saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Metabolisms
Paracetamols metabolizējas galvenokārt aknās. Divi galvenie metabolisma ceļi ir konjugēšanās, veidojot glikuronīdus un sulfātus. Devai pārsniedzot terapeitiskās robežas, otrais metabolisma ceļš ātri piesātinās. Mazākā metabolisma ceļā, ko katalizē citohroms P450, veidojas aktīvais starpmetabolīts (N-acetilbenzohinona imīns), kas normālu devu lietošanas gadījumā tiek ātri atindēts ar reducētu glutationu un izvadīts ar urīnu pēc saistīšanās ar cisteīnu un merkaptopurīnskābi. Izteiktas pārdozēšanas gadījumā šī toksiskā metabolīta koncentrācija ir palielināta.

Eliminācija
Izvadīšana notiek galvenokārt ar urīnu. 90% no lietotās devas tiek izvadīti caur nierēm 24 stundu laikā, galvenokārt glikuronīdu konjugātu (60 līdz 80%) un sulfātu konjugātu (20 līdz 30%) veidā. Mazāk nekā 5% tiek izvadīti neizmainītā veidā. Pēc perorālas lietošanas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Īpašas pacientu grupas
Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss ≤ 10 ml/min): paracetamola izvadīšana ir kavēta. Jāpalielina intervāli starp devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Gados vecāki pacienti: konjugācijas spēja nav izmainīta.

Feniramīna maleāts
Tas labi uzsūcas no gremošanas trakta.
Eliminācijas pusperiods ir 1 h līdz 1 h 30 min. Izteikta audu afinitāte. Feniramīna izvadīšana notiek galvenokārt caur nierēm.

Askorbīnskābe
Askorbīnskābe strauji uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta un plaši izplatās organisma audos. Askorbīnskābe atgriezeniski oksidējas par dehidroaskorbīnskābi; neliela daļa metabolizējas par askorbāt-2-sulfātu, kas nav aktīvs, un skābeņskābi, kas tiek izdalīta urīnā. Ja tiek uzņemts vairāk kā nepieciešams, pārpalikums izdalās ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati, kas pamatojas uz publicētajiem rakstiem par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamo kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam, ja paracetamola ekspozīcija ir zemāka par toksisko.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts, bezūdens citronskābe, povidons, bezūdens magnija citrāts, aspartāms, citronu aromatizētājs (satur etilspirtu).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25ºC.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā. Kartona kastītē 8 paciņas (papīrs-alumīnijs-polietilēns).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

98-0505

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 9. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 24. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023