

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febrisan, (750 mg + 60 mg + 10 mg)/5 g, proszek musujący

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna saszetka (5 g proszku musującego) zawiera 750 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 60 mg kwasu askorbowego (*Acidum ascorbicum*) i 10 mg fenylefryny chlorowodorku (*Phenylephrini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna saszetka zawiera 2458 mg sacharozy (w tym sacharoza pochodząca z aromatu), 110 mg aspartamu (E 951), 85 mg glukozy (składnik aromatu), oraz 166 mg sodu (w tym sól pochodzący z sodu wodorowęglanu, żółcieni chinolinowej i aromatu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek musujący

Proszek o barwie lekko żółtej i smaku cytrynowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawów przeziębienia i grypy, takich jak: gorączka, dreszcze, ból głowy, ból mięśni, ból gardła, katar, ból zatok.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:*

1 saszetka co 4-6 godzin. Nie stosować więcej niż 4 saszetki na dobę, co odpowiada 3 g paracetamolu, 240 mg kwasu askorbowego i 40 mg fenylefryny chlorowodorku.

Bez zalecenia lekarza nie stosować dłużej niż 3 dni w przypadku gorączki lub 5 dni w przypadku bólu.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

Przed zastosowaniem proszek należy rozpuścić w szklance gorącej wody.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadciśnienie tętnicze, choroby serca.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Leczenie inhibitorami MAO oraz okres do 2 tygodni po ich odstawieniu.
- Ciąża: ze względu na zawartość fenylefryny nie stosować produktu w okresie ciąży.

- Fenyloketonuria: Produkt zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy przekraczać zalecanej dawki. Stosowanie dawek wyższych niż zalecane może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).

U pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające paracetamol zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP). Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji skórnych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy, należy natychmiast odstawić produkt. Pacjentowi należy zapewnić leczenie objawowe i uważnie obserwować (patrz punkt 4.8).

Długotrwałe stosowanie tego produktu bez nadzoru lekarza, może być szkodliwe (patrz punkt 4.2). Podczas długotrwałego stosowania lub leczenia dużymi dawkami leków przeciwbólowych, mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć wyższymi dawkami paracetamolu.

Ze względu na ryzyko przedawkowania nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów:

- z przewlekłym niedożywieniem;
- z chorobą alkoholową;
- z ciężką niewydolnością nerek;
- z przerostem gruczołu krokowego;
- z guzem chromochłonnym nadnerczy;
- z nieleczoną lub czynną nadczynnością tarczycy;
- z niedrożnością naczyń (zespół Raynaud'a);
- uczulonych na kwas acetylosalicylowy oraz pacjentów z astmą wrażliwych na kwas acetylosalicylowy, ponieważ donoszono o przypadkach łagodnego skurczu oskrzeli po zastosowaniu paracetamolu u pacjentów wrażliwych na kwas acetylosalicylowy (reakcja krzyżowa);
- leczonych lekami uspokajającymi i innymi lekami sympatykomimetycznymi (tj. zmniejszającymi przekrwienie błon śluzowych), lekami hamującymi apetyt, lekami psychostymulującymi podobnymi do amfetaminy;
- stosujących leki przeciwwzkrzepowe;
- z cukrzycą;
- z jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie produktu u osób z niewydolnością wątroby, nadużywających alkoholu oraz głodzonych stwarza ryzyko uszkodzenia wątroby.

W trakcie leczenia nie należy spożywać alkoholu.

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.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

### **Sacharoza**

Produkt leczniczy zawiera 2,458 g sacharozy w 1 saaszetce oraz 9,832 g w maksymalnej dawce dobowej (4 saaszetki). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

### **Aspartam (E 951)**

Produkt leczniczy zawiera 110 mg aspartamu (E951) w 1 saaszetce. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (patrz punkt 4.3).

### **Glukoza (składnik aromatu)**

Produkt leczniczy zawiera 85 mg glukozy w 1 saaszetce.

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

### **Sód**

Produkt leczniczy zawiera 166 mg sodu na dawkę (1 saaszetka), co odpowiada 8,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Paracetamol

Może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny (np. warfaryna, fenprokumon) oraz zwiększać ryzyko krwawienia. Z tego względu zaleca się obserwację.

Jednoczesne stosowanie z lekami przyspieszającymi metabolizm paracetamolu w wątrobie (np. ryfampicyna, niektóre leki nasenne i przeciwpadaczkowe - karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) zwiększa poziom toksycznych metabolitów, a tym samym ryzyko uszkodzenia wątroby.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwymiotnych (np. metoklopramid) przyspiesza opróżnianie żołądka i szybkość wchłaniania paracetamolu, co może prowadzić do zwiększonego wchłaniania paracetamolu z przewodu pokarmowego.

Cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu, dlatego nie należy podawać tego produktu w ciągu godziny po podaniu paracetamolu.

Spożywanie alkoholu podczas leczenia paracetamolem prowadzi do powstania toksycznego metabolitu wywołującego martwicę komórek wątrobowych, co w następstwie może prowadzić do niewydolności wątroby.

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).

### Fenylefryna

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami MAO może nasilać działanie fenylefryny.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Ze względu na zawartość fenylefryny nie stosować produktu w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Dane dotyczące karmienia piersią są ograniczone. Paracetamol przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność u kobiet karmiących piersią.

Należy unikać stosowania fenylefryny u kobiet w okresie laktacji. Fenylefryna może być wydzielana z mlekiem matki.

Decyzję o karmieniu piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Paracetamol wywiera wpływ na płodność samców tylko u szczurów. Nie jest znany możliwy wpływ fenylefryny i kwasu askorbowego na płodność mężczyzn i kobiet, ze względu na brak danych dotyczących płodności u ludzi.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Febrisan nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według następującej klasyfikacji częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia i agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka i ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Zaburzenia serca			Arytmia Bradykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli	Astma
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Objawy uszkodzenia wątroby	Niewydolność wątroby	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwości skóry, w tym pokrzywka i wysypka	Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu, zwłaszcza u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Hipotermia (zwłaszcza u pacjentów bez gorączki)
Badania diagnostyczne			Podwyższenie ciśnienia tętniczego

#### 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.

##### 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

Produkt zawiera trzy substancje czynne, objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jednej lub wszystkich substancji.

##### Paracetamol

Przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby, co może zakończyć się przeszczepem wątroby lub zgonem. Zaobserwowano przypadki ostrego zapalenia trzustki, związanego zwykle z zaburzeniami czynności wątroby (w tym ostrą niewydolnością wątroby) i toksycznym uszkodzeniem wątroby.

Uszkodzenie wątroby jest możliwe u dorosłych, którzy przyjęli 150 mg/kg mc. lub więcej paracetamolu, chociaż definicja przedawkowania paracetamolu nie jest jednoznaczna.

Przedawkowanie paracetamolu może spowodować w ciągu kilku, kilkunastu godzin objawy, takie jak: nudności, wymioty, nadmierne pocenie, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia pomimo rozwijającego się uszkodzenia wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpiekaniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Przedawkowanie może prowadzić do ostrej niewydolności nerek i (lub) niewydolności wątroby.

Niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu, śpiączki i śmierci.

Inne objawy niezwiązane z wątrobą zgłaszane po przedawkowaniu paracetamolu obejmują zaburzenia czynności serca.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub większej należy sprowokować wymioty, jeśli od zażycia nie upłynęło więcej czasu niż 1 godzina.

Należy podać doustnie 60-100 g węgla aktywnego, najlepiej rozmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Wartość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od zażycia paracetamolu jest wartościową wskazówką dotyczącą konieczności leczenia odtrutkami.

Jeśli oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi nie jest możliwe, a prawdopodobna przyjęta dawka paracetamolu była duża, należy wdrożyć bardziej intensywne leczenie odtrutkami: należy podać 2,5 g metioniny i kontynuować leczenie acetylocysteiną i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, prawdopodobnie są także skuteczne po 24 godzinach. Leczenie zatrucia paracetamolem powinno odbywać się w szpitalu, w warunkach oddziału intensywnej terapii.

### Fenylefryna

Objawy przedawkowania fenylefryny: drżenie, niepokój, bezsenność, tachykardia, skurcze dodatkowe nadkomorowe, bóle głowy, mrowienia w kończynach, podwyższenie ciśnienia tętniczego. Mogą wystąpić duszności, omamy i drgawki. U niektórych osób fenylefryna może wywołać reakcje odwrotne: senność, depresję oddechową, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze, zapaść krążeniową. Postępowanie po przedawkowaniu polega na wykonaniu płukania żołądka.

W przypadkach ciężkiego zatrucia konieczne jest monitorowanie czynności życiowych chorego, wspomaganie oddechu i krążenia.

### Kwas askorbowy

Objawy przedawkowania pojawiają się po długotrwałym stosowaniu w bardzo dużej dawce. Objawy toksyczności kwasu askorbowego obejmują: kwasicę metaboliczną, oksalurię, kamice nerkową, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje nadwrażliwości, wtórny szkorbut, zaburzenia krzepnięcia i gospodarki lipidowej, bezpłodność.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, anilidy, preparaty złożone zawierające paracetamol (bez psycholeptyków), kod ATC: NO2BE51

#### Paracetamol

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Jest metabolitem fenacetyny. Hamuje syntezę prostaglandyn w wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. Skutkiem tego oddziaływania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów, jak kininy i serotonina, w wyniku czego dochodzi do podwyższenia progu bólowego. Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu jest odpowiedzialne za działanie przeciwgorączkowe. Nie wywiera działania przeciwzapalnego. Nie hamuje agregacji płytek krwi. Czas działania przeciwbólowego określa się na 4 do 6 godzin, a działania przeciwgorączkowego na 6 do 8 godzin.

#### Fenylefryna

Fenylefryna jest stymulatorem postsynaptycznym receptorów alfa. Działa obkurczająco na naczynia obwodowe, zmniejszając obrzęk błon śluzowych w stanach zapalnych na tle alergicznym i infekcyjnym. W dawkach terapeutycznych powoduje niewielkie działanie ośrodkowe. Podwyższa skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Reakcją na zwiększenie ciśnienia tętniczego jest odruchowa bradykardia. Nieznacznie zmniejsza objętość wyrzutową serca.

#### Kwas askorbowy

Kwas askorbowy jest witaminą rozpuszczalną w wodzie. Odgrywa istotną rolę w tworzeniu kolagenu i substancji międzykomórkowej warunkując właściwy rozwój chrząstki, kości i zębów, prawidłowy

przebieg procesu gojenia oraz utrzymanie mechanicznej odporności włosowatych naczyń krwionośnych. Bierze udział w hydroksylacji proliny i lizyny, hydroksylacji cholesterolu do kwasów żółciowych, przemianie żelaza i kwasu foliowego i utlenianiu fenyloalaniny. Kwas askorbowy tworzy układy oksydoredukcyjne z glutationem, cytochromem C oraz nukleotydami pirydynowymi i flawinowymi. Kwas askorbowy wykazuje właściwości przeciwutleniające. Hamuje peroksydację lipidów oraz unieczynnia wolne rodniki nadtlenkowe. Ponadto stymuluje syntezę prostacykliny i hamuje wytwarzanie tromboksanu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym osiąga maksymalne stężenie we krwi po upływie 30 min do 2 godz., przeciętnie po upływie 1 godz. Biologiczny okres półtrwania u dzieci wynosi 1,8 do 4,0 godz., a u dorosłych - 1,6 do 3,8 godz.

Fenylefryna z przewodu pokarmowego wchłania się uzyskując 38% biodostępność. Okres półtrwania fenylefryny wynosi 2-3 godz.

Kwas askorbowy dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego.

### Dystrybucja

Paracetamol przenika do większości tkanek ciała. Jest słabo wiązany z białkami osocza, w dawkach terapeutycznych w około 25%. Przenika przez łożysko i do mleka ludzkiego. Objętość dystrybucji u dzieci gorączkujących wynosi 0,8-1 l/kg mc., u dorosłych 0,9-1 l/kg mc.

Objętość dystrybucji po jednorazowym podaniu fenylefryny wynosi około 40 l (kompartament pozakomórkowy). Brak danych dotyczących przenikania fenylefryny do mleka kobiet karmiących piersią.

Kwas askorbowy przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią.

### Metabolizm

Zasadniczą drogą metabolizowania paracetamolu jest jego biotransformacja w wątrobie w dwóch odrębnych szlakach. Głównym metabolitem paracetamolu u dorosłych jest połączenie z glukuronianem, a u dzieci z siarczanem. Ponadto przy współudziale układu oksydacyjnego cytochromu P-450 powstaje metabolit pośredni, którym jest N-acetylo-p-benzochinon. Ten hepatotoksyczny metabolit jest natychmiast wiązany z wątrobowym glutationem, a następnie wydalany w połączeniu z cysteiną lub merkaptopuryną. U dorosłych stwierdzono, że w przypadku przedawkowania udział eliminacji paracetamolu na drodze układu oksydacyjnego cytochromu P-450 zwiększa się przy jednoczesnym zmniejszeniu zdolności łączenia z kwasem glukuronowym i siarkowym. W przypadku znacznego zwiększenia eliminacji paracetamolu na drodze przemiany przez cytochrom P-450 wątrobowe zapasy glutationu mogą zostać wyczerpane. Wówczas N-acetylo-p-benzochinon, nie będąc efektywnie wiązany i dezaktywowany, może uszkadzać komórki wątrobowe prowadząc do ich martwicy.

Fenylefryna w znacznym stopniu metabolizowana jest w ścianie jelita cienkiego, głównie do kwasu m-hydroksymigdałowego.

Główną drogę metabolizmu kwasu askorbowego stanowi jego przekształcanie do szczawianów. Ponadto jest utleniany do kwasu dehydroaskorbowego.

### Eliminacja

Paracetamol wydalany jest głównie z moczem. Około 90% przyjętej dawki wydalone jest przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci glukuronidu i koniugatów siarczanowych. Mniej niż 5% paracetamolu wydalone jest w postaci niezmienionej.

Około 2-6% dawki fenylefryny podanej doustnie wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Kwas askorbowy wydalany jest z moczem. Wydalenie jest kontrolowane tzw. progiem nerkowym, który dla kwasu askorbowego wynosi 1,4 mg/100 ml. Przekroczenie tej wartości stężenia w osoczu prowadzi do zwiększonego wydalania z moczem. Na stopień wydalania kwasu askorbowego z moczem wpływa również stan wysycenia organizmu tą substancją. W stanach znacznego deficytu wydalanie nerkowe witaminy jest znacznie ograniczone.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych nieklinicznych o bezpieczeństwie stosowania produktu złożonego.

#### Paracetamol

Ostra toksyczność paracetamolu ( $LD_{50}$ ) wynosi u szczurów po podaniu dożołądkowym 1944 mg/kg mc., po podaniu dootrzewnowym - 1205 mg/kg mc. U myszy  $LD_{50}$  po podaniu podskórnym wynosi 310 mg/kg mc., po podaniu dootrzewnowym – 367 mg/kg mc.

W teście metodą Ames na komórkach *Salmonella typhimurium* nie stwierdzono właściwości mutagennych paracetamolu.

Objawy toksycznego wpływu na reprodukcję pojawiają się u potomstwa zwierząt otrzymujących paracetamol w dawkach odpowiadających 30-krotnej dawce stosowanej u człowieka.

Paracetamol w dawce od 4 do 20-krotnie większej niż maksymalna dopuszczalna dawka dobową nie wywoływał działań teratogenne u myszy oraz u szczurów. Zaobserwowano natomiast zaburzenia spermatogenezy i zanik jąder u szczurów.

#### Fenylefryna

Ostra toksyczność  $LD_{50}$  fenylefryny u myszy wynosi 120 mg/kg mc., natomiast u szczurów 350 mg/kg mc. W testach na *Salmonella typhimurium* fenylefryna nie wykazała działania mutagennego.

#### Kwas askorbowy

Ostra toksyczność  $LD_{50}$  kwasu askorbowego u myszy wynosi 1058 mg/kg mc. po podaniu dożylnym, 2000 mg/kg mc. po podaniu dootrzewnowym, 8021 mg/kg mc. po podaniu doustnym.

Kwas askorbowy podawany w dawkach 50-450 mg/kg mc./dobę szczurom, świnkom morskim, chomikom nie powodował zwiększenia liczby poronień ani śmiertelności u potomstwa.

W badaniach *in vivo* na chomikach kwas askorbowy powodował mutacje w komórkach jajników jedynie w stężeniach, które wykazywały działanie cytotoksyczne.

## 6 DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Kwas cytrynowy

Aspartam (E 951)

Żółcień chinolinowa 70 (E 104)

Aromat proszkowy naturalny cytrynowy 213 841 (zawiera m.in. maltodekstrynę, która zawiera glukozę; sacharozę, siarczyny, d-limonen, cytral, geraniol, linalol, cytronellol, farnesol)

Aromat Contramarum (Contramarum Trockenaroma 201 227) (zawiera m.in. glukozę, etanol, glikol propylenowy, alkohol benzylowy, siarczyny)

Sodu wodorowęglan

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata



#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w suchym miejscu.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

8, 12 lub 16 saszetek z folii trzywarstwowej: papier/Aluminium/PE, zawierających po 5 g produktu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

### **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Dania

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10849

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2013 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**