## ZĀĻU APRAKSTS

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 paciņa (5 g) satur:

Paracetamolu (*Paracetamolum)* 750 mg

Askorbīnskābi (*Acidum ascorbicum)* 60 mg

Fenilefrīna hidrohlorīdu *(Phenylephrini hydrochloridum)* 10 mg

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katra paciņa satur 2456,25 mg saharozes, 110 mg aspartāma un 600 mg nātrija hidrogēnkarbonāta (atbilst 164 mg (7,14 mmol) nātrija).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Putojošais pulveris.

Febrisan ir dzeltens putojošais pulveris.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Īslaicīgai saaukstēšanās slimību un gripas simptomu (drudzis, drebuļi, galvassāpes, muskuļu sāpes, sāpes kaklā, iesnas un deguna blakusdobumu iekaisums) mazināšanai.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Pieaugušajiem un pusaudžiem vecākiem par 12 gadiem

Pa 1 paciņai ik pēc 4-6 stundām.

Nelietot vairāk kā 4 paciņas dienā.

Pacienti ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai Žilbēra sindromu deva jāsamazina vai jāpalielina devu lietošanas starplaiki.

Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) starplaikam starp devu

lietošanas reizēm jābūt vismaz 8 stundas.

Pacienti ar hronisku alkoholismu jeb t.s. sadzīves alkoholiķi

Regulāra alkohola lietošana var samazināt paracetamola toksicitātes slieksni. Šiem pacientiem

minimālais starplaiks starp devu lietošanas reizēm ir 8 stundas. Dienas laikā nedrīkst lietot vairāk kā

2000 mg paracetamola.

Ja simptomi pastiprinās vai nemazinās 3 dienu ārstēšanās laikā, pacientam rekomendē konsultēties ar ārstu.

Pediatriskā populācija

Febrisan ir kontrindicēts bērniem līdz 12 gadu vecumam (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas pulveris jāizšķīdina glāzē karsta ūdens.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām un/vai jebkuru no palīgvielām.
* Arteriāla hipertensija, asinsvadu aneirismas, hipertireoze, smaga sirds slimība.
* Smaga aknu vai nieru mazspēja.
* Cukura diabēts.
* Grūtniecība.
* Krūts barošanas periods.
* Terapija ar MAO inhibitoriem vai ja no terapijas beigām nav pagājušas vismaz 2 nedēļas.
* Terapija ar ß-adrenoblokatoriem, tricikliskajiem antidepresantiem, zidovudīnu.
* Slēgta kakta glaukoma.
* Feohromocitoma.
* Alkoholisms.
* Bērni līdz 12 gadu vecumam.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Tā kā pastāv pārdozēšanas risks, zāles nedrīkst lietot vienlaikus ar citām paracetamolu saturošām zālēm. Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskas zāles, jāievēro piesardzība. Lietojot zāles pacientiem ar aknu mazspēju, regulāri lietojošiem alkoholu vai trūcīgu uzturu, pastāv aknu bojājuma risks.

Īpaša piesardzība jāievēro, ja zāles lieto pacienti ar akūtu kuņģa čūlu, kuņģa-zarnu

darbības traucējumiem, īpaši zarnu iekaisumu vai nosprostojumu, vai nesenu zarnu operāciju,

prostatas hipertrofiju, kā arī pacienti, kuriem ir alerģija uz acetilsalicilskābi, kuri saņem sedatīvus vai citas simpatomimētiskas zāles (piem., gļotādu hiperēmijas mazināšanai), apetītes samazinošas zāles, psihostimulatorus (līdzīgus amfetamīnam).

Piesardzība jāievēro, zāles lietojot pacientiem ar akūtu hepatītu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu un nieru darbības traucējumiem (ieskaitot Žilbēra sindromu), lietojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē aknu darbību, glikozes 6-fosfātdehidrogenāzes deficītu. Devas, kas lielākas par ieteiktajām, saistītas ar smagu aknu bojājuma risku. Aknu bojājuma klīniskie simptomi un pazīmes (ieskaitot smagu hepatocelulāro nekrozi) parasti parādās tikai pēc trim zāļu lietošanas dienām ar to maksimumu parasti pēc 4-6 dienām. Ārstēšana ar antidotu jāuzsāk, cik ātri iespējams (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Piesardzība jāievēro, zāles lietojot pacientiem ar hroniskiem uztures traucējumiem, hemolītisku anēmiju un dehidratētiem pacientiem.

Piesardzība jāievēro, lietojot pretsāpju līdzekļus ilgstoši, lielās devās un neatbilstoši noradījumiem, var rasties galvassāpes, ko nedrīkst ārstēt, izmantojot šo zāļu palielinātās devas.

Piesardzība jāievēro, zāles lietojot pacientiem ar astmu, kuri ir jutīgi pret acetilsalicilskābi, jo ir saņemti ziņojumi par vieglām bronhu spazmām saistībā ar paracetamola lietošanu (krusteniskā reakcija).

Piesardzība jāievēro, zāles lietojot pacientiem ar obliterējošu asinsvadu slimību (piemēram, Reino sindromu.

Zāles piesardzīgi ir jālieto gados vecākiem cilvēkiem.

Ārstēšanās laikā nedrīkst lietot alkoholu.

Zāles satur aspartāmu. Aspartāms tiek hidrolizēts kuņģa-zarnu traktā, kad tiek lietots iekšķīgi. Viens no galvenajiem hidrolīzes produktiem ir fenilalanīns.

Nav pieejami ne neklīniskie, ne klīniskie dati, lai novērtētu aspartāma lietošanu zīdaiņiem līdz 12 nedēļu vecumam.

Zāles satur saharozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Paracetamols

* vienlaikus lietojot ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, pastiprinās nieru bojājumu risks;
* salicilamīds pagarina paracetamola eliminācijas laiku;
* vienlaikus lietojot ar zālēm, kas paātrina paracetamola metabolismu aknās (rifampicīns, dažas miega un antiepilepsijas zāles), pieaug aknu bojājumu risks;
* vienlaikus lietojot ar MAO inhibitoriem vai ja kopš MAO inhibitoru lietošanas beigām nav pagājušas vismaz 2 nedēļas, var rasties uzbudinājums un augsta temperatūra;
* venlaikus lietojot paracetamolu un zidovudīnu (AZT), var pastiprināties zidovudīna toksiskā iedarbība uz kaulu smadzenēm;
* vienlaikus lietojot ar lamotrigīnu un hloramfenikolu, samazinās to koncentrācija serumā;
* propantelīns samazina paracetamola uzsūkšanos no gremošanas trakta;
* cimetidīns, izonaizīds, probenecīds, ranitidīns un propranolols palielina paracetamola eliminācijas pusperiodu serumā;
* alkohola lietošana paracetamola terapijas laikā izraisa toksisku metabolītu veidošanos, kas savukārt izraisa aknu šūnu nekrozi un var izraisīt aknu mazspēju;
* vienlaicīga paracetamola lietošana var pastiprināt antikoagulantu (piemēram, varfarīna,

fenprokumons) iedarbību un asiņošanas risku. Tāpēc ir ieteicama uzraudzība;

* lietošana vienlaikus ar pretkrampju līdzekļiem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu) var paaugstināt paracetamola metabolismu un var izraisīt toksisku metabolītu līmeņa paaugstināšanos, tādējādi paaugstinot paracetamola hepatotoksicitātes risku.
* vienlaicīga pretvemšanas līdzekļu (piemēram, metoklopramīda) lietošana paātrina kuņģa iztukšošanos un pastiprina paracetamola absorbcijas ātrumu. Tas var izraisīt paracetamola absorbcijas palielināšanos.
* holestiramīns samazina paracetamola uzsūkšanos, tāpēc to nevajadzētu lietot

stundas laikā pēc paracetamola lietošanas.

Fenilefrīns

* MAO inhibitori pastiprina fenilefrīna iedarbību;
* vienlaikus ar fenilefrīnu lietojot indometacīnu, -adrenoblokatorus vai metildopu, var būt hipertensīvās krīzes;
* fenilefrīns var pavājināt -adrenoblokatoru, hipertensijas ārstēšanai lietoto zāļu, metildopas un rezerpīna hipotensīvo darbību;
* lietojot vienlaikus ar *digitalis* glikozīdiem, palielinās sirds ritma traucējumu risks;
* tricikliskie antidepresanti var pastiprināt fenilefrīna darbību.

Askorbīnskābe

* askorbīnskābe paātrina amfetamīna derivātu un triciklisko antidepresantu darbību;
* lielas devas var izraisīt viltus pozitīvus rezultātus analīzēm, kas veiktas ar oksidācijas-redukcijas metodi (piem., glikozes un kreatinīna koncentrācija asinīs un urīnā).

**4.6. Grūtniecība un barošana ar krūti**

Febrisan lietošana grūtniecības un barošanas ar krūti periodā ir kontrindicēta.

Fenilefrīna lietošana grūtniecības laikā var izraisīt malformācijas, augļa hipoksiju un bradikardiju.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav datu, ka Febrisan ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr ieteicams ievērot piesardzību.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamo blakusparādību rašanās biežumu iedala šādi:

ļoti bieži (>1/10);

bieži (>1/100 līdz <1/10);

retāk (>1/1000 līdz <1/100);

reti (>1/10 000 līdz <1/1000);

ļoti reti (<1/10 000);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

**Paracetamols**

**Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

Ļoti reti: agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leikopēnija, neitropēnija, pancitopēnija, trombocitopēnija.

**Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi**

Reti: hepatotoksicitāte

Ļoti reti: dzelte, aknu bojājumu simptomi, aknu mazspēja.

**Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības**

Ļoti reti: bronhiālās astmas lēkmes.

**Ādas un zemādas audu bojājumi**

Reti: alerģiski ādas izsitumi, nieze, nātrene, angioedēma. Ļoti reti ziņots par nopietnām ādas reakcijām.

**Fenilefrīns**

**Nervu sistēmas traucējumi**

Reti: galvassāpes, reibonis (vertigo), bezmiegs, trīce, nervozitāte.

**Sirds funkcijas traucējumi**

Ļoti reti: sirdsklauves, tahikardija.

Nav zināmi: aritmija, bradikardija.

**Asinsvadu sistēmas traucējumi**

Ļoti reti: asinsspiediena paaugstināšanās, paātrināta sirdsdarbība, arteriālā spiediena samazināšanās ar šoka pazīmēm.

**Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Ļoti reti: slikta dūša, vemšana, caureja.

**Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**

Ļoti reti: nieru kolikas, papillāra nekroze, akūta nieru mazspēja, urolitiāze, urinācijas traucējumi.

Nav zināmi: urīna retence, īpaši pacientiem ar prostatas hipertrofiju.

**Imūnās sistēmas traucējumi**

Reti: paaugstināta jutība.

Loti reti: anafilaktiska reakcija.

**Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā**

Nav zināmi: hipotermija (īpaši pacientiem afebrilā stāvoklī).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/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](http://www.zva.gov.lv).

**4.9. Pārdozēšana**

Zāles satur trīs aktīvās vielas; pārdozēšanas gadījumā var izpausties katras vielas pārdozēšanas simptomi.

Paracetamola pārdozēšana: aknu bojājumi ir iespējami pieaugušajiem, kuri ir lietojuši 150 mg /kg vai vairāk paracetamola, kaut arī paracetamola pārdozēšanas definīcija nav skaidra.

Pēc paracetamola pārdozēšanas dažu stundu laikā vai pat pēc vairāk nekā desmit stundām var būt sekojoši simptomi: slikta dūša, vemšana, pastiprināta svīšana, miegainība un vispārējs vājums. Šie simptomi var mazināties nākamajā dienā, neskatoties uz aknu bojājumu, kas izpaužas ar spiedošu sajūtu pakrūtē, atkārtotu sliktu dūšu un dzelti.

Visos gadījumos, ja lietots vairāk par 5 g paracetamola un ja kopš lietošanas brīža nav pagājusi vairāk kā 1 stunda, jāizraisa vemšana. Iekšķīgi dod 60-100 g aktivētās ogles, ko var sajaukt ar ūdeni.

Paracetamola koncentrācijas plazmā noteikšana ir metode, ar kuru var sekot intoksikācijas attīstībai. Noteiktā koncentrācija un laiks kopš paracetamola lietošanas ir vērtīga informācija, kas ļauj pieņemt lēmumu par antidotu lietošanas nepieciešamību.

Ja nav iespējams noteikt paracetamola koncentrāciju plazmā, bet domājams, ka ir lietots liels paracetamola daudzums, ir jālieto intensīvākas ārstēšanas metodes: pacientam jāievada 2,5 g metionīna. Ārstēšana jāturpina ar acetilcisteīnu un/vai metionīnu, kas visefektīvāk darbojas pirmo 10-12 stundu laikā pēc saindēšanās.

Pacienti ar saindēšanos ar paracetamolu ir jāhospitalizē intensīvās terapijas nodaļā.

Pārdozēšana var izraisīt akūtu nieru mazspēju un/vai aknu mazspēju. Aknu mazspēja var progresēt līdz encefalopātijai, asiņošanai, hipoglikēmijai, smadzeņu tūskai, komai un nāvei.

Paracetamola pārdozēšanas gadījumā vēl ir ziņots par sirdsdarbības traucējumiem.

Fenilefrīna pārdozēšana: drebuļi, trauksme, bezmiegs, tahikardija, supraventikulāra aritmija, galvassāpes, notirpuma sajūta ekstremitātēs, paaugstināts asinsspiediens. Vēl var būt elpošanas traucējumi, halucinācijas un krampji. Dažiem pacientiem var rasties atšķirīgi simptomi: miegainība, elpošanas nomākums, sirds ritma traucējumi, arteriāla hipotensija, asinsvadu kolapss.

Pārdozēšanu ārstē ar kuņģa skalošanu. Smagos saindēšanās gadījumos var būt nepieciešams monitorēt dzīvībai svarīgās funkcijas, elpināt un uzturēt asinsriti.

Askorbīnskābi var pārdozēt, to lietojot ilgu laiku un ļoti lielās devās. Saindēšanās simptomi ir sekojoši: metabola acidoze, oksalūrija, nefrolitiāze, kuņģa- zarnu trakta darbības traucējumi, paaugstinātas jutības reakcijas, sekundāri cinga, koagulācijas un lipīdu metabolisma traucējumi, sterilitāte.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, anilīna atvasinājumi, paracetamols, kombinācijas, izņemot psiholeptiskos līdzekļus.

ATĶ kods: N02BE51

Paracetamolam ir analgētiska un pretdrudža iedarbība. Paracetamols ir fenacetīna metabolīts. Tas inhibē prostaglandīnu sintēzi, samazinot arahidonskābes ciklooksigenāzes aktivitāti. Tā rezultātā pazeminās jutība pret tādiem mediatoriem kā kinīns un serotonīns, tādejādi paaugstinās sāpju slieksnis. Zemāka prostaglandīnu koncentrācija hipotalamā nosaka pretdrudža iedarbību. Paracetamolam nepiemīt pretiekaisuma iedarbība, un tas neietekmē trombocītu agregāciju.

Fenilefrīns ir alfa receptoru postsinaptisks stimulators. Tas sašaurina perifēros asinsvadus, samazinot gļotādu tūsku infekciju un alerģiju gadījumos. Terapeitiskās devās tas maz ietekmē CNS. Paaugstina diastolisko un sistolisko asinsspiedienu. Kā atbildes reakcija uz paaugstinātu asinsspiedienu rodas bradikardija. Fenilefrīns nedaudz samazina sirds izsviedes tilpumu.

Askorbīnskābe ir ūdenī šķīstošs vitamīns, kam ir liela nozīme kolagēna un intracelulāro substanču veidošanā, pareizā skrimšļa, kaulu un zobu veidošanas procesā, brūču dzīšanā un kapilāru mehāniskās rezistences nodrošināšanā. Tas piedalās prolīna un lizīna hidroksilācijā, žultsskābju holesterola hidroksilācijā, dzelzs un folskābes metabolismā un fenilalanīna oksidācijā. Askorbīnskābe veido oksidācijas- redukcijas sistēmas ar glutationu, citohromu C un piridīna un flavīna nukleotīdiem. Tai piemīt antioksidanta īpašības, tā samazina lipīdu peroksidāciju un dezaktivē peroksīdbrīvos radikāļus, kā arī stimulē prostaciklīnu sintēzi un inhibē tromboksāna veidošanos.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Paracetamols tiek ātri un gandrīz pilnīgi viss absorbēts no gremošanas trakta; pēc iekšķīgas lietošanas tas sasniedz maksimālo koncentrāciju asinīs pēc 30 min.- 2 stundām, parasti pēc 1 stundas. Tas nav cieši saistīts ar plazmas proteīniem; terapeitiskās devās ar tiem saistās ~ 25%. Bioloģiskais eliminācijas pusperiods bērniem ir no 1,8 līdz 4 stundām, bet pieaugušajiem no 1,6 līdz 3,8 stundām. Analgētiskā aktivitāte parasti ilgst 4-6 stundas, bet pretdrudža iedarbība 6-8 stundas. Izkliedes tilpums bērniem ar drudzi ir 0,8-1 l/kg ķermeņa masas; pieaugušajiem: 0,9-1 l/kg ķermeņa masas.

Apmēram 2-4 % paracetamola tiek izdalīti caur nierēm neizmainītā formā. Galvenais eliminācijas veids ir biotransformācija aknās. Paracetamola galvenie metabolīti ir glikuronāts (pieaugušajiem) un sulfāts (bērniem). Bez sulfāta un glikuronāta ir arī metabolīta starpstadija: N-acetil-p-benzohinona imīns, kas veidojas, oksidējoties citohroma P-450 sistēmā. Šis hepatotoksiskais metabolīts nekavējoties saistās ar aknu glutationu un tiek izvadīts no organisma, saistīts ar cisteīnu un merkaptopurīnu.

Pārdozēšanas gadījumā pieaugušajiem paaugstinās paracetamola ekskrēcija caur citohroma P-450 sistēmu un attiecīgi samazinās saistīšanās ar glikuron- un sērskābi. Ievērojami pieaugot paracetamola eliminācijai caur citohroma P-450 sistēmu, glutationa krājumi aknās izsīkst un tad nesaistītais un aktīvais N-acetil-p-benzohinona imīns var izraisīt aknu bojājumu, kas savukārt var izraisīt aknu nekrozi.

Fenilefrīns absorbējas no gremošanas trakta, tā biopiejamība ir līdz 38%. Liela daļa fenilefrīna tiek metabolizēta tievās zarnas sieniņā, galvenokārt par m-hidroksimandeļskābi. Izkliedes tilpums pēc vienreizējas ievadīšanas ir apmēram 40 l (ekstracelulāra frakcija). Izdalās galvenokārt ar urīnu. 2-6% no iekšķīgi uzņemtās devas izdalās neizmainītā formā. Fenilefrīna eliminācijas pusperiods ir 2-3 stundas. Nav datu par izdalīšanos mātes pienā.

Askorbīnskābe labi absorbējas no gremošanas trakta. Primārais metabolisms ir askorbīnskābes transformēšanās par oksalātiem. Pēc tam tas oksidējas par dehidroaskorbīnskābi, kas izdalās ar urīnu. Elimināciju nosaka tā saucamais nieru slieksnis, kas askorbīnskābei ir 1,4 mg/100 ml. Askorbīnskābes koncentrācijas paaugstināšanās serumā izraisa palielinātu izdali ar urīnu. No askorbīnskābes izvades ar urīnu ir atkarīga tā koncentrācija plazmā. Ja vitamīns tiek maz uzņemts, tad arī tā izvade caur nierēm tiek samazināta. Askorbīnskābe iet cauri placentai un izdalās mātes pienā.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze

citronskābe

Aspartāms

Hinolīndzeltenais (E 104)

 Citronu aromatizētājs

*Contramarum* aromatizētājs

Nātrija hidrogēnkarbonāts

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Pulveris iepakots papīra/ alumīnija/polietilēna paciņās, 8 paciņas kartona iepakojumā.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Dānija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

11-0020

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 1. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 8. marts

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

2022. gada 1. februāris