

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combifexin 200 mg/500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg ibuprofen și 500 mg paracetamol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, ovale, cu dimensiuni de 19,7 mm x 9,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru ameliorarea temporară a durerii ușoare până la moderate, asociată cu migrenă, cefalee, dureri de spate, dureri menstruale, dureri dentare, dureri reumatice și musculare, dureri articulare, simptome de gripă și răceală, dureri în gât și febră. Acest medicament este adecvat , în special, pentru durere care necesită o analgezie mai puternică decât ibuprofenul sau paracetamolul administrare separat.

Combifexin 200 mg/ 500 mg comprimate filmate este indicat adulților cu vârsta de 18 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Numai pentru administrare pe scurtă durată.

Pacientul trebuie să consulte un medic dacă simptomele persistă sau se agravează sau dacă medicamentul este necesar pentru mai mult de 3 zile.

Reacțiile adverse pot fi reduse prin utilizarea celei mai mici doze eficace, pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.4). *Adulți*: Se administrează câte un comprimat de până la trei ori pe zi cu apă. Intervalul între doze trebuie să fie de cel puțin șase ore.

Dacă administrarea unui singur comprimat nu reduce simptomele, pot fi administrate maxim câte două comprimate de până la trei ori pe zi. Intervalul dintre dozele unice trebuie să fie de cel puțin 6 ore.

Doza maximă este de șase comprimate (1200 mg ibuprofen, 3000 mg paracetamol) în 24 de ore.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4).

Persoanele vârstnice prezintă un risc crescut de consecințe grave ale reacțiilor adverse. Dacă un AINS este considerat necesar, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă posibilă. Pacientul trebuie monitorizat în mod regulat pentru sângerare gastrointestinală în timpul terapiei cu AINS.

Copii și adolescenți:

Nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară 10 - 50 ml/min), doza unică nu trebuie să depășească 500 mg de paracetamol (un comprimat), iar intervalul dintre dozele unice trebuie să fie de cel puțin șase ore. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică sau sindrom Gilbert, doza trebuie redusă sau intervalul dintre doze trebuie prelungit. Doza zilnică nu trebuie să depășească 2 g de paracetamol (4 comprimate). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3.

Doza zilnică nu trebuie să depășească 2 g de paracetamol/ zi (4 comprimate) în următoarele situații clinice:

- adulți cu greutatea corporală mai mică de 50 kg
- alcoolism cronic
- deshidratare
- malnutriție cronică

Mod de administrare

Administrare orală.

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor adverse, pacienții trebuie să administreze Combifexin 200 mg/ 500 mg comprimate filmate împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat:

- La pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- La pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, angioedem, astm bronșic, rinită sau urticarie) asociate cu acidul acetilsalicilic sau cu alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- La pacienții cu ulcer gastro-duodenal activ sau antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent/ hemoragie gastrică (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare dovedite).
- La pacienții cu antecedente sau o ulcerăție / perforație sau sângerare gastro- intestinală existentă, inclusiv cea asociată cu AINS (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu probleme de coagulare a sângelui.
- La pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau insuficiență cardiacă severă (NYHA Clasa IV) (vezi pct. 4.4)
- În caz de utilizare concomitentă cu alte medicamente care conțin AINS, inclusiv inhibitori specifici ciclooxygenazei-2 (COX-2) și doze de acid acetilsalicilic peste 75 mg pe zi - risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.5).
- În caz de utilizare concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).
- În ultimul trimestru de sarcină, din cauza riscului de închidere prematură a canalului arterial

fetal, cu posibilă hipertensiune pulmonară (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ibuprofen:

Reacțiile adverse pot fi reduse utilizând cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos) și prin recomandarea ca pacienții să ia doza de medicament împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Vârstnicii au o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforație gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Este necesară prudență la pacienții cu anumite afecțiuni:

Afecțiuni respiratorii:

La pacienții cu astm bronșic sau afecțiune alergică, au fost raportate medicamente AINS care precipită bronhospasmul.

Insuficiență cardiacă, renală și hepatică:

Administrarea de AINS poate provoca o reducere în formarea prostaglandinei, dependentă de doză, și poate precipita insuficiența renală. Pacienții cu cel mai mare risc de apariție a reacțiilor adverse sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei cărora li se administrează diuretice și vârstnici. Trebuie monitorizată funcția renală la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată se recomandă monitorizare și sfaturi adecvate, deoarece s-au raportat retenție lichidiană și edem asociate cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic) și în tratament de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că doza mică de ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasa NYHA II-III), boală cardiacă ischemică stabilită, boală arterială periferică și / sau boli cerebrovasculare trebuie tratați cu ibuprofen numai după evaluarea atentă și dozele mari (2400 mg pe zi) trebuie evitate. Trebuie avută în vedere evaluarea atentă la începerea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

Sângerare, ulceratie și perforație gastro-intestinală:

În timpul tratamentului cu AINS au fost raportate sângerare, ulceratie și perforație gastro-intestinală, care pot fi letale cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale.

Riscul de sângerare, ulceratie sau perforare gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă este complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Pentru acești pacienți, precum și pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care au probabilitatea de a crește riscul gastro-intestinal trebuie luată în considerare terapia combinată cu medicamente

gastroprotectoare (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate GI, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (hemoragii gastro-intestinale), în special în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea crește riscul de ulcerare sau sângerare, cum ar fi corticosteroizi administrați pe cale orală, anticoagulante, cum ar fi warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare, cum ar fi acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt când apar sângerare sau ulcerații gastro-intestinale la pacienții cărora li se administrează medicamente care conțin ibuprofen.

AINS trebuie administrate cu prudență la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale (colită ulceroasă, boala Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi agravate (vezi pct. 4.8).

Lupus eritematos sistemic și boala mixtă a țesutului conjunctiv:

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (SLE) și boală mixtă a țesutului conjunctiv, poate exista un risc crescut de apariție a meningitei aseptice (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate grave:

Reacții cutanate grave, unele cu potențial letal, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă un risc maxim de apariție a acestor reacții mai ales la începutul terapiei, debutul acestora fiind, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată în legătură cu medicamentele care conțin ibuprofen. Utilizarea acestui medicament trebuie întreruptă la prima apariție a semnelor și simptomelor reacțiilor cutanate grave, precum erupție cutanată, leziuni ale mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Fertilitatea feminină afectată:

Vezi pct. 4.6.

Mascarea simptomelor infecțiilor subiacente

Ibuprofenul poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la întârzierea inițierii unui tratament adecvat și, prin urmare, la agravarea consecințelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei bacteriene dobândite în comunitate și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Atunci când ibuprofenul se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să consulte un medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

Paracetamol

Se recomandă prudență dacă se administrează paracetamol la pacienții cu:

- insuficiență renală
- insuficiență hepatică
- sindrom Gilbert
- hepatită acută
- deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
- abuz de alcool/alcoolism cronic
- malnutriție cronică, indice de masă corporală scăzut, anorexie
- deshidratare
- administrarea concomitentă de medicamente care afectează funcția ficatului (vezi pct. 4.5)

Se recomandă prudență dacă paracetamolul se administrează concomitent cu flucloxacilina, din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, sepsis, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de

exemplu, alcoolism cronic), precum și la cei care utilizează doze zilnice maxime de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv măsurarea 5-oxoprolinei urinare.

Riscul de supradozaj cu paracetamol este crescut la pacienții cu afecțiuni hepatice alcoolice, fără ciroză. În caz de alcoolism cronic, se recomandă prudență (vezi și pct. 4.2). În timpul tratamentului cu paracetamol nu trebuie consumat alcool.

Pacienții trebuie avertizați să nu ia concomitent alte medicamente care conțin paracetamol, din cauza riscului de afectare hepatică severă în caz de supradozaj (vezi pct. 4.3 și 4.9).

Administrarea de mai multe ori a dozei maxime zilnice de paracetamol poate afecta grav ficatul. În astfel de cazuri, nu apare pierderea conștienței. Cu toate acestea, în caz de supradozaj trebuie solicitată imediat asistență medicală, chiar dacă pacientul se simte bine, din cauza riscului de afecțiuni hepatice grave, întârziate și ireversibile (vezi pct. 4.9).

Bolile hepatice preexistente cresc riscul de afectare hepatică cauzată de paracetamol. Pacienții care au prezentat insuficiență hepatică sau renală trebuie să solicite sfatul medicului înainte de a utiliza acest medicament.

Utilizarea paracetamolului poate crește riscul de acidoză metabolică la pacienții cu depleție de glutatyon (vezi pct. 4.9).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament (ca orice alte medicamente care conțin ibuprofen și AINS) este contraindicat în asociere cu:

- Acid acetilsalicilic (cu excepția cazului în care medicul a recomandat acid acetilsalicilic în doze mici care nu depășesc 75 mg pe zi, vezi mai jos). Administrarea ibuprofenului în asociere cu acid acetilsalicilic nu este în general recomandată, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3).
- Alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2, deoarece aceștia pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3).

Acest medicament (ca orice alt medicament care conține paracetamol) este contraindicat în asociere cu alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de apariție a reacțiilor adverse grave (vezi pct. 4.3).

Acest medicament (ca orice alte medicamente care conțin ibuprofen și AINS) trebuie utilizat cu precauție în asociere cu:

- Anticoagulante: AINS pot crește efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4).
- Medicamente antihipertensive (inhibitori ai ECA și antagoniști ai angiotensinei II) și diuretice: AINS pot reduce efectele acestor medicamente. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ACE sau a unui antagonist al angiotensinei II și a inhibitorilor de ciclooxygenază poate duce la afectarea suplimentară a funcției renale, inclusiv insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare la pacienții cărora li se administrează un AINS concomitent cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II. Prin urmare, utilizarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și, ulterior, periodic. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate a AINS.
- Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).
- Acid acetilsalicilic (doza mică, care nu depășește 75 mg zilnic): datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doze mici asupra agregării trombocitare atunci când sunt administrate concomitent. Deși există

incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea periodică și îndelungată a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).

- Glicozide cardiace: AINS poate exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata filtrării glomerulare și crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor.
- Colestiramină: administrarea concomitentă de ibuprofen și colestiramină poate reduce absorbția ibuprofenului la nivelul tractului gastrointestinal. Cu toate acestea, nu se cunoaște semnificația clinică a acestui fapt.
- Ciclosporină: risc crescut de nefrotoxicitate.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulceratii sau sângerări gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).
- Diuretice: efect diuretic redus. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate indus de AINS.
- Litiu: scădere a eliminării de litiu.
- Metotrexat: scădere a eliminării metotrexatului.
- Mifepristonă: AINS nu trebuie utilizat timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei, deoarece AINS poate reduce efectul mifepristonei.
- Antibiotice chinolone: datele obținute provenite din studiile efectuate la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii indus de antibioticele chinolone. Pacienții cărora li se administrează AINS și chinolone pot avea un risc crescut de apariție a convulsiilor.
- Tacrolimus: posibil risc crescut de nefrotoxicitate dacă AINS sunt administrate concomitent cu tacrolimus.
- Zidovudină: risc crescut de toxicitate hematologică dacă AINS se administrează concomitent cu zidovudină. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroză și hematom la pacienții cu hemofilie și test HIV pozitiv cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

Acest medicament (ca orice alt medicament care conține paracetamol) trebuie utilizat cu precauție în asociere cu:

- Flucloxacilină: este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).
- Cloramfenicol: concentrație plasmatică crescută a cloramfenicolului.
- Colestiramină: viteza de absorbție a paracetamolului este redusă de colestiramină. Prin urmare, colestiramina nu trebuie administrată în decurs de o oră, dacă este necesară analgezia maximă.
- Metoclopramid și domperidonă: absorbția de paracetamol este crescută de metoclopramid și domperidonă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă trebuie evitată.
- Warfarină/anticoagulante: efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarine poate crește prin utilizarea regulată pe termen lung a paracetamolului, cu un risc mărit de sângerare; dozele ocazionale nu au efect semnificativ.
- Zidovudină: creștere a frecvenței de apariție a neutropeniei. Prin urmare, paracetamolul și zidovudina trebuie administrate concomitent numai la recomandarea medicului.
- Probenecid: este inhibată conjugarea paracetamolului cu acidul glucuronic, ceea ce duce la reducerea clearance-ului paracetamolului cu aproximativ 50%. La pacienții care iau concomitent probenecid, trebuie luată în considerare reducerea dozei de paracetamol.
- Substanțe hepatotoxice (vezi pct. 4.4). Hepatotoxicitatea paracetamolului poate fi intensificată de administrarea concomitentă de medicamente care afectează ficatul, precum barbituricele, antidepresivele triciclice și alcoolul.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii referitoare la administrarea ibuprofen/paracetamol 200 mg/ 500 mg comprimate filmate la femei în timpul sarcinii.

Din cauza prezenței ibuprofenului

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate avea un efect advers asupra sarcinii și / sau dezvoltării embrio-fetale. Datele obținute din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a dovedit a avea ca rezultat avort pre și post-implantare și letalitate embrio-fetală. În plus, s-au raportat incidențe crescute ale diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea ibuprofenului poate provoca oligohidramnios rezultat din disfuncția renală fetală. Acest lucru poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil la întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru de sarcină, dintre care majoritatea s-au remis după încetarea tratamentului.

Prin urmare, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este necesar. Dacă ibuprofenul este utilizat de către o femeie care intenționează să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cea mai scurtă posibil.

Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricție a canalului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la ibuprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt dacă se detectează oligohidramnios sau constricție a canalului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție/închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus)

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la administrarea de doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, care duc la întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, administrarea de ibuprofen/paracetamol 200 mg/ 500 mg comprimate filmate este contraindicată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct 4.3).

Din cauza prezenței paracetamolului:

Un număr mare de date, referitoare la femeile gravide, nu indică apariția toxicității malformative sau feto/ neonatale.

Studiile epidemiologice asupra dezvoltării neurologice, efectuate la copii expuși *in utero* la paracetamol, arată rezultate neconcludente.

Dacă este necesar din punct de vedere clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă trebuie administrată cea mai mică doză eficientă, pe o perioadă foarte scurtă de timp, cu cea mai mică frecvență posibilă.

Alăptarea

Ibuprofenul și metabolizii săi pot trece în cantități foarte mici în laptele matern (0,0008% din doza administrată mamei). Deoarece efectele nocive pentru sugari nu au devenit cunoscute până în prezent, întreruperea alăptării nu este necesară în timpul tratamentului de scurtă durată cu ibuprofen, la dozele recomandate.

După administrarea orală, paracetamolul este excretat în laptele matern, dar nu într-o cantitate semnificativă clinic. Datele disponibile nu contraindică alăptarea. În consecință, paracetamolul poate fi administrat conform recomandărilor în perioada alăptării.

Fertilitatea

Utilizarea medicamentului poate afecta fertilitatea femeilor și nu se recomandă femeilor care intenționează să rămână gravide. În cazul femeilor care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt supuse investigației pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Combifexin 200 mg/ 500 mg comprimate filmate nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea AINS pot apărea reacții adverse, precum amețeli, somnolență, fatigabilitate și tulburări de vedere. Pacienții care prezintă astfel de efecte adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu ibuprofen / paracetamol nu au indicat alte reacții adverse, altele decât cele pentru ibuprofen sau paracetamol utilizate separat.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse obținute din datele de farmacovigilență provenite de la pacienții care au utilizat ibuprofen sau paracetamol pe termen scurt și pe termen lung, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență și definite astfel: *foarte frecvente* ($\geq 1/10$), *frecvente* ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$), *foarte rare* ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA aparate, sisteme, organe	pIncidență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări hematopoietice ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate cu urticarie și prurit ² .
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severe Simptomele pot include: umflare a feței, limbii și laringelui, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever) ²
Tulburări psihice	Foarte rare	Confuzie, depresie, halucinații.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee, vertij
	Foarte rare	Meningită aseptică ³ , parestezie, nevrită optică, somnolență.
Tulburări de vedere	Foarte rare	Tulburări vizuale
Tulburări auditive și vestibulare	Foarte rare	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Foarte rare	Insuficiență cardiacă, edem ⁴

Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială ⁴
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Reactivitate a tractului respirator, incluzând: astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic, bronhospasm, dispnee ² .
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, vărsături, diaree, dispepsie, greață, disconfort abdominal ⁵
	Mai puțin frecvente	Ulcer peptic, perforație gastro-intestinală, hemoragie gastro-intestinală, melenă, hematemeză, Stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei ulcerative, boală Crohn ⁷ , gastrită, pancreatită, flatulență, constipație
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Disfuncție hepatică, hepatită, icter ⁸ .
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Diverse erupții cutanate ²
	Foarte rare	Reacții severe ale pielii. Reacții buloase, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens Johnson și necroliză epidermică toxică ² . Dermatite exfoliative, purpură
	cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacții de fotosensibilitate
Tulburări renale și urinare	Foarte rare	Nefrotoxicitate manifestată în diferite forme inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic, insuficiență renală cronică și acută ⁹ .
Tulburări generale și afecțiuni ale locului de administrare	Foarte rare	Fatigabilitate, stare generală de rău.
Investigații	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale gamma-glutamil aminotransferazei, rezultate anormale ale funcției hepatice în cazul administrării de paracetamol. Creștere a valorilor creatininei serice, creștere a valorilor ureei serice.
	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline, reducere a valorii hemoglobinei, creștere a numărului trombocitelor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

¹Exemplele includ agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie și trombocitopenie. Primele semne sunt: febră, durere în gât, ulcerații bucale superficiale, simptome asemănătoare gripei, epuizare severă, sângerare inexplicabilă și vânătași, epistaxis.

²Au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Acestea pot consta în (a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie, (b) hiperactivitate a tractului respirator, de exemplu astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm sau dispnee sau (c) diverse reacții cutanate, de exemplu prurit, urticarie, angioedem și, mai rar, dermatite exfoliante și dermatite buloase (incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).

³Mecanismul patogenic al meningitei aseptice indusă de medicamente nu este cunoscut. Totuși, datele disponibile despre meningita aseptică asociată cu AINS indică o reacție de hipersensibilitate (pe baza relației temporale dintre administrarea medicamentului și dispariția simptomelor după întreruperea

administrării medicamentului). De remarcat, cazurile unice de meningită aseptică la pacienții cu tulburări autoimune existente (precum lupus eritematos sistemic și boala mixtă a țesutului conjunctiv) remarcate în timpul tratamentului cu ibuprofen, cu simptome precum rigiditate a gâtului, durere de cap, greață, vărsături, febră și dezorientare (vezi pct. 4.4).

⁴Studiile clinice sugerează că administrarea ibuprofenului, în special la doze mari (2400 mg/zi) poate fi asociată cu o creștere mică a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

⁵Evenimentele adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastro-intestinală

⁶Uneori letal, în special la vârstnici

⁷ Vezi pct. 4.4

⁸În caz de supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică, necroză hepatică și afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.9).

⁹În special în caz de tratament îndelungat, asociat cu creștere a ureei serice și edem. Include, de asemenea, necroza papilară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Ibuprofen

La copii, administrarea de peste 400 mg/kg ibuprofen poate determina apariția reacțiilor adverse. La adulți, apariția reacțiilor adverse dependent de doză este mai puțin clară.

Timpul de înjumătățire plasmatică în caz de supradozaj este 1,5-3 ore.

Simptome

La majoritatea pacienților care au ingerat cantități semnificative din punct de vedere clinic de AINS simptomele includ: greață, vărsături, dureri epigastrice, sau mai rar diaree. De asemenea, este posibil să apară tinitus, cefalee și hemoragii gastro-intestinale. În cazurile de intoxicație mai severă, toxicitatea este observată la nivelul sistemului nervos central și se manifestă prin: amețeli, ocazional stare de excitație și dezorientare sau comă. Ocazional, pacienții dezvoltă convulsii. În cazuri grave de intoxicație poate apărea acidoză metabolică, iar timpul de protrombină/INR poate fi prelungit, probabil din cauza interferențelor cu activitatea factorilor de coagulare circulanți. Pot apărea insuficiență renală acută și afectare hepatică în cazul deshidratării concomitente. Exacerbarea astmului bronșic este posibilă la astmatici.

Măsuri terapeutice

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere și să includă menținerea permeabilității căilor respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare.

Se va lua în considerare administrarea orală a cărbunelui activat sau lavajul gastric dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingerarea unei cantități potențial toxice. Dacă sunt frecvente sau prelungite, convulsiile trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam administrate intravenos. Pentru astmul bronșic trebuie administrate bronhodilatatoare.

Paracetamol

Afectarea ficatului apare la adulții care au luat 10 g (echivalentul a 20 comprimate) sau mai mult de paracetamol. Ingestia de 5 g (echivalentul a 10 comprimate) de paracetamol, sau mai mult, poate duce la apariția leziunilor hepatice dacă pacientul are unul sau mai mulți dintre factorii de risc prezenți mai jos:

- a) Se află sub tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care produc inducția enzimelor hepatice.
- b) Consumă alcool în exces în mod regulat.
- c) Are depleție de glutatation, care provine din tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, înfometare, cașexie.

Simptome

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 de ore includ paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea ficatului poate deveni evidentă la 12 până la 48 de ore de la ingestie, deoarece valorile testelor funcției hepatice devin anormale. Pot apărea anomalii ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În caz de intoxicație severă, insuficiența hepatică poate progresa până la encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral și moarte. Insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută, manifestată prin dureri severe în zona lombară, hematurie și proteinurie, se poate dezvolta chiar și în absența unei leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace și pancreatită.

Măsuri terapeutice

Tratamentul imediat este esențial în supradozajul cu paracetamol. Deși nu apar simptome precoc semnificative, pacienții trebuie trimiși de urgență la spital pentru a primi asistență medicală imediată. Simptomele pot fi limitate la greață sau vărsături și este posibil să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul de leziuni organice. Măsurile terapeutice trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile în vigoare.

Tratamentul cu cărbune activat trebuie inițiat într-un interval de o oră de la administrarea supradozei. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore sau mai târziu după ingestie (concentrațiile plasmatice determinate mai repede nu prezintă relevanță).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat până la 24 de ore de la ingerarea paracetamolului; efectul protector maxim este obținut în decurs de până la 8 ore după ingestie. Eficiența antidotului scade major după acest interval.

Dacă este necesar, pacientului trebuie să i se administreze intravenos N-acetilcisteină, în conformitate cu schemele terapeutice stabilite. Dacă nu apare emeza, administrarea orală de metionină poate fi o alternativă potrivită pentru zonele îndepărtate, care nu au acces facil la spital.

Pacienții care prezintă o disfuncție hepatică gravă, trebuie monitorizați mai mult de 24 de ore de la ingestie, în conformitate cu ghidurile în vigoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacologice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene; derivat de acid propionic. Combinații ale ibuprofenului, codul ATC: M01AE51

Acțiunile farmacologice ale ibuprofenului și paracetamolului diferă în funcție de locul și modul lor de acțiune. Aceste moduri complementare de acțiune sunt sinergice, ceea ce duce la efecte antinociceptive și antipiretice mai mari, decât în cazul administrării separate.

Ibuprofen

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) care, în modelele convenționale de inflamație evaluate la animale, s-a dovedit a fi eficace, prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Prostaglandinele sensibilizează terminațiile nervoase aferente nociceptive la

mediatori, cum ar fi bradikina. Ibuprofenul produce deci un efect analgezic prin inhibarea periferică a izoenzimei ciclooxigenază-2 (COX-2), cu o reducere ulterioară a sensibilizării terminațiilor nervoase nociceptive. S-a dovedit că ibuprofenul inhibă migrarea leucocitelor în zonele inflamate. Ibuprofenul are o acțiune pronunțată în interiorul măduvei spinării, datorită inhibării COX. Efectele antipiretice ale ibuprofenului sunt produse de inhibarea centrală a prostaglandinelor la nivelul hipotalamusului. Ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară. La om, ibuprofenul reduce durerile inflamatorii, tumefierea și febra.

Datele clinice experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice au arătat că atunci când o singură doză de ibuprofen 400 mg a fost administrată cu 8 ore înainte de sau la 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic (81 mg) sub formă farmaceutică cu eliberare imediată, a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetil salicilic utilizat în doze mici. Nu se consideră a fi probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Paracetamol

Mecanismul de acțiune al paracetamolului nu este încă definit complet. Există dovezi suficiente pentru a putea susține ipoteza unui efect antinociceptiv la nivelul sistemului nervos central. Diverse studii biochimice indică inhibarea activității centrale a COX-2. Paracetamolul poate stimula, de asemenea, calea descendentă a 5-hidroxitriptaminei (serotonină) care inhibă transmiterea semnalului nociceptiv către măduva spinării. Studiile au arătat că paracetamolul este un inhibitor slab al izoenzimelor COX-1 și COX-2 periferice.

Asocierea de ibuprofen cu paracetamol

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/ 500 mg comprimate filmate este potrivit pentru durerile care necesită o analgezie mai puternică decât cea indusă de ibuprofen 400 mg sau paracetamol 1000 mg administrate singure și o ameliorare mai rapidă a durerii decât cea indusă de ibuprofen.

Studiile randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, au fost efectuate folosind această combinație de medicamente, în cazul durerii dentare acute postoperatorii. Studiile arată că:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate are efect analgezic mai mare decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).
- Durata analgeziei a fost semnificativ mai mare pentru ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate (8,4 ore), comparativ cu paracetamol 500 mg (4 ore, $p < 0,0001$) sau 1000 mg (5,2 ore, $p < 0,0001$).
- Evaluarea globală a medicamentelor din studiu utilizate de către subiecți a arătat un nivel de satisfacție ridicat, 88% clasificând ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate ca „bun”, „foarte bun”, „excelent” în calmarea durerii. Această combinație fixă de medicamente a fost semnificativ mai bună decât ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg și paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$ în toate cazurile).

Un comprimat de ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg are efect analgezic mai mare decât o doză din combinația de paracetamol 1000 mg/ fosfat de codeină 30 mg ($p = 0,0001$) și s-a dovedit a fi non-inferior unei doze din combinația de ibuprofen 400 mg/ fosfat de codeină 25,6 mg.

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/ 500 mg comprimate filmate are un debut rapid al acțiunii cu „analgezie perceptibilă confirmată” obținută într-o medie de 15,6 minute (1 comprimat/ doză) sau 18,3 minute (2 comprimate/ doză), mai rapid decât ibuprofen 200 mg (30,1 minute; $p < 0,001$), ibuprofen 400 mg (23,8 minute; $p = 0,0001$) și paracetamol 500 mg (23,7 minute; $p = 0,0001$). „Analgezia semnificativă” pentru acest medicament a fost obținută într-o medie de 39,3 minute (1 comprimat/ doză) sau 44,6 minute (2 comprimate/ doză), semnificativ mai rapid decât cea indusă de ibuprofen 200 mg (80 minute; $p < 0,0001$), ibuprofen 400 mg (70,5 minute; $p = 0,0001$), paracetamol 500 mg (50,4 minute, $p = 0,001$) și paracetamol 1000 mg (45,6 minute, $p < 0,05$).

Alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat folosind această combinație de medicamente, în cazul durerii dentare acute postoperatorii. Studiile arată că:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate are efect analgezic mai mare decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) și ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$).
- Durata analgeziei a fost semnificativ mai mare pentru ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate (9,1 ore), comparativ cu paracetamol 500 mg (4 ore) sau 1000 mg (5,2 ore).
- Evaluarea globală a medicamentelor din studiu utilizate de către subiecți a arătat un nivel de satisfacție ridicat, cu 93,2% clasificând medicamentul ca „bun”, „foarte bun”, „excelent” în calmarea durerii. Această combinație fixă de medicamente a fost semnificativ mai bună decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

Un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat folosind această combinație de medicamente, în cazul durerii cronice. Studiile arată că:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate are efect analgezic mai mare decât paracetamol 1000 mg administrat pe termen scurt ($p < 0,01$) și pe termen lung ($p < 0,01$).
- Evaluarea globală a medicamentelor din studiu utilizate de către subiecți a arătat un nivel de satisfacție ridicat, cu 60,2%, clasificând ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate ca „bun”, „foarte bun”, „excelent” în calmarea durerii, administrat pe termen lung. Această combinație fixă de medicamente a fost semnificativ mai bună decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$).

Un comprimat de ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate are efect analgezic mai mare decât o doză din combinația de paracetamol 1000 mg/ fosfat de codeină 30 mg ($p = 0,0001$) și s-a dovedit a fi non-inferior unei doze din combinația de ibuprofen 400 mg/ fosfat de codeină 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofen

Absorbție

Ibuprofenul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal și este legat în proporție mare de proteinele plasmatică. Ibuprofenul difuzează în lichidul sinovial. Concentrațiile plasmatică de ibuprofen din ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg comprimate filmate sunt detectate la 5 minute, cu concentrații plasmatică maxime obținute în 1-2 ore după ingestia în condiții de repaus alimentar. Când ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg se administrează împreună cu alimente, concentrațiile plasmatică de ibuprofen au fost mai scăzute și se ating mai târziu cu o medie de 25 de minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

Metabolizare și eliminare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat rezultând doi metaboliți, care se elimină în principal la nivel renal ca atare sau sub formă conjugată, împreună cu o cantitate nesemnificativă de ibuprofen nemetabolizat. Excreția la nivel renal este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

Într-un număr limitat de studii, ibuprofenul este excretat în laptele matern în concentrații mici.

Nu s-au observat diferențe semnificative la vârstnici în profilul farmacocinetic al ibuprofenului.

Paracetamol

Absorbție

Paracetamolul este absorbit cu ușurință din tractul gastrointestinal. Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă la concentrații terapeutice obișnuite, deși aceasta depinde de doză. Concentrațiile plasmatică de paracetamol din ibuprofen/paracetamol 200 mg/ 500 mg comprimate filmate sunt detectate la 5 minute, cu concentrații plasmatică maxime obținute în 0,5-0,67 ore după în condiții de repaus alimentar. Când se administrează acest medicament împreună cu alimente, concentrațiile plasmatică de paracetamol

sunt mai scăzute și se ating mai târziu cu o medie de 55 de minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

Metabolizare și eliminare

Paracetamolul este metabolizat la nivel hepatic și este excretat în principal la nivel renal, sub formă de glucuronoconjugăți și sulfoconjugăți, cu aproximativ 10% glutatiónconjugăți. Mai puțin de 5% este excretat sub formă de paracetamol nemetabolizat. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 3 ore.

Un metabolit hidroxilat, care este produs de obicei în cantități foarte mici de oxidazele cu funcție mixtă din ficat și detoxifiat prin conjugarea cu glutatiónul hepatic, se poate acumula în urma supradozajului de paracetamol și poate provoca leziuni hepatice.

Nu s-au observat diferențe semnificative la vârstnici în profilul farmacocinetic al paracetamolului.

Asocierea de ibuprofen cu paracetamol

Biodisponibilitatea și profilurile farmacocinetice ale ibuprofenului și paracetamolului din acest medicament nu sunt modificate când sunt administrate în combinație ca doze unice sau repetate.

Aceast medicament este formulat utilizând o tehnologie care permite eliberarea ibuprofenului și paracetamolului simultan, astfel încât substanțele active să producă un efect sinergic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ibuprofen

Profilul toxicologic de siguranță al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în urma efectuării experimentelor la animale și la oameni, din studii clinice largi. Nu există date precilinice noi relevante pentru prescriptor, suplimentare datelor prezentate în acest RCP.

Paracetamol

Nu există studii convenționale care utilizează ghidurile actuale pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Amidon de porumb
Crospovidonă (Tip A) (E1202)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Povidonă K-30 (E1201)
Amidon de porumb pregelatinizat
Talc (E553b)
Acid stearic (50)

Fimul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Talc (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-PVdC/Al.

Mărimi de ambalaj:

Blistere a câte 10, 16 sau 20 comprimate filmate.

Blistere cu doze unitare: 10 x 1, 16 x 1 sau 20 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca, nr. 169A

Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459, București,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15752/2024/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024