

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nurofen Răceală și Gripă 200 mg/30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 200 mg și clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

galben amurg FCF (E 110)

sodiu 6 mg (0,26 mmol)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde biconvexe, de culoare galbenă, cu logo de identificare de culoare neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nurofen Răceală și Gripă este indicat pentru ameliorarea simptomelor asociate gripei și răcelii: congestie nazală și sinusală, cefalee, febră, dureri în gât, dureri musculare și articulare.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani (≥ 40 kg):

Doza inițială este de 1-2 comprimate filmate; ulterior, dacă este cazul, pot fi utilizate doze suplimentare de 1-2 comprimate filmate la fiecare 4-6 ore. Intervalul dintre administrarea dozelor trebuie stabilit în funcție de simptomele observate și de doza zilnică recomandată maximă. Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 6 comprimate filmate (1200 mg ibuprofen).

Copii cu vârsta sub 12 ani

Nurofen Răceală și Gripă nu este recomandat pentru utilizarea la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Se recomandă ca pacienții cu hipersensibilitate gastrică să utilizeze Nurofen Răceală și Gripă împreună cu alimente.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o scădere specifică a dozei.

AINS trebuie administrate cu deosebită atenție la pacienții vârstnici care sunt mult mai predispuși la evenimente adverse și prezintă risc crescut de hemoragii gastro-intestinale potențial letale, ulceratii sau perforatii (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar de apă și nu trebuie sfărâmat sau mestecat.

Dacă este necesar ca acest medicament să fie administrat mai mult de 3 zile pentru febră sau mai mult de 4 zile pentru calmarea durerilor sau dacă simptomele se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze unui medic pentru reevaluarea diagnosticului și tratamentului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ibuprofen, alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), clorhidrat de pseudoefedrină sau la oricare dintre excipienți.
- Pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) asociate cu administrarea ibuprofen, a acidului acetilsalicilic (AAS) sau a altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Ulcer gastro-duodenal/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-duodenal/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulceratii sau hemoragii dovedite).
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS.
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă, boală coronariană, boală cardiovasculară sau insuficiență cardiacă severă--clasa IV clasificarea NYHA (vezi și pct. 4.4).
- Tulburări hematopoietice de etiologie neprecizată.
- Hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă.
- Hipertensiune arterială severă sau necontrolată terapeutic.
- Angină pectorală.
- Diabet zaharat.
- Feocromocitom.
- Hipertiroidie.
- Glaucom cu unghi închis.
- Hiperplazie de prostată.
- Lupus eritematos sistemic.
- Administrare concomitentă cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau în interval de două săptămâni de la întreruperea terapiei cu un IMAO.
- Copii cu vârsta sub 12 ani.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Pacienți tratați cu AINS pe termen lung trebuie investigați medical regulat în vederea monitorizării evenimentelor adverse.

Vârstnici:

Persoanele vârstnice prezintă o frecvență crescută de reacții adverse la AINS, în special hemoragie și perforare gastro-intestinală (GI), care poate fi letală (vezi pct. 4.2).

Ibuprofen trebuie administrat numai după o evaluare strictă a raportului beneficiu/risc în următoarele situații:

- tulburare congenitală de metabolizare a porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă);
- alcoolism;
- obstrucție piloro-duodenală;
- alăptare.

Se va acorda o atenție deosebită în următoarele cazuri:

- tulburări de hematopoieză;
- deficite de coagulare a sângelui;
- alergii, febra fânului, congestie cronică a mucoasei nazale, vegetații adenoide, boală respiratorie obstructivă cronică sau astm bronșic;
- imediat după intervenții chirurgicale majore;
- posibilitatea mascării semnelor sau simptomelor unei infecții.

Efecte respiratorii

Pacienții cu astm bronșic vor cere sfatul medicului înainte de a utiliza ibuprofen (vezi mai jos).

La pacienții cu antecedente de astm bronșic sau afecțiuni alergice, tratamentul cu Nurofen Răceală și Gripă poate precipita bronhospasmul.

Alte AINS

Utilizarea de ibuprofen concomitent cu alte AINS, incluzând inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Lupus eritematos sistemic și boala mixtă de țesut conjunctiv:

Se recomandă prudență la pacienții cu lupus eritematos sistemic sau alte boli ale țesutului conjunctiv, din cauza riscului crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

Pe durata tratamentului cu ibuprofen, anumite cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt durere cervicală, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare, au fost observate la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv).

Efecte renale

Funcția renală se poate deteriora în special la copiii și adolescenții deshidratați (vezi pct.4.3 and 4.8).

Administrarea trebuie făcută cu precauție în cazul afectării renale ușoare sau moderate (în special în cazul asocierii cu afecțiuni cardiovasculare).

Ibuprofen poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichid la pacienții care nu au suferit anterior de tulburări renale datorate efectului acestui medicament asupra perfuziei renale. La pacienții predispuși, acesta poate determina edeme sau poate conduce chiar la insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială.

Similar altor AINS, administrarea de lungă durată a ibuprofenului la animale a determinat necroză papilară renală și alte modificări renale patologice. La om, au fost raportate cazuri de nefrită interstițială acută cu hematurie, proteinurie și, episodic, sindrom nefrotic. De asemenea, s-au observat cazuri de toxicitate renală la pacienții la care prostaglandinele joacă un rol compensator în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți, administrarea de AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor și, secundar, a fluxului sanguin renal care poate precipita

decompensarea renală manifestă. Pacienții cu riscul cel mai mare pentru această reacție sunt cei cu disfuncție renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei care iau diuretice și inhibitori ai ECA și vârstnicii. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

Efecte hepatice: Disfuncție hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.8)

Afectarea fertilității la femei

Există anumite dovezi conform cărora medicamentele care inhibă sinteza de ciclo-oxigenază/prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei, prin efectul pe care îl au asupra ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Efecte gastro-intestinale:

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece pot determina agravarea acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Hemoragia, ulcerația sau perforația gastro-intestinală, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți și de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastro-intestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastro-intestinală), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare hemoragia sau ulcerația gastro-intestinală la pacienții aflați în tratament cu ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt.

Colită ischemică

Au fost raportate câteva cazuri de colită ischemică la administrarea de pseudoefedrină. Dacă apar dureri abdominale bruște, sângerări rectale sau alte simptome de colită ischemică, trebuie întreruptă administrarea pseudoefedrinei și trebuie consultat medicul.

Neuropatie optică ischemică

Cu pseudoefedrina au fost raportate cazuri de neuropatie optică ischemică. Administrarea pseudoefedrinei trebuie întreruptă dacă are loc pierderea bruscă a vederii sau reducerea acuității vizuale, cum este scotomul.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:

Datorită pseudoefedrinei din compoziția sa, medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care suferă de hipertensiune arterială ușoară sau moderată și afecțiuni cardiace.

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate deoarece au fost raportate retenție lichidiană, hipertensiune arterială și edem în tratamentul asociat cu AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimentelor trombotice arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasele II-III clasificarea NYHA), boală cardiacă ischemică stabilizată terapeutic, boală arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o atentă analiză și trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg pe zi).

De asemenea, înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

Efecte cutanate:

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate, foarte rar, în asocieri cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă un risc mai mare de apariție a acestor reacții, în faza inițială a terapiei, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate, iritații, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente:

Nurofen Răceală și Gripă poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Nurofen Răceală și Gripă 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 solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Reacții cutanate severe:

Pot apărea reacții cutanate severe, cum ar fi pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), în asocieri cu medicamentele care conțin ibuprofen și pseudoefedrină.

Această erupție cutanată pustuloasă poate să apară în primele 2 zile de tratament, cu febră și pustule mici, numeroase, mai ales non-foliculare, care apar pe un eritem edematos larg răspândit și localizate în principal la nivelul pliurilor cutanate, trunchiului și extremităților superioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. În cazul în care se observă semne și simptome cum sunt pirexia, eritemul sau multe pustule mici, administrarea Nurofen Răceală și Gripă trebuie întreruptă și trebuie luate măsuri adecvate dacă este necesar.

Alte precauții:

Bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienții cu sau care au avut în antecedente astm bronșic, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali, vegetații adenoide sau afecțiuni alergice.

Ibuprofen poate masca semnele sau simptomele unei infecții (febră, durere și edem).

În tratamentul de lungă durată, la utilizarea de doze mari de analgezice, poate să apară cefaleea care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor din acest medicament. În general, administrarea de rutină a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina

leziuni renale permanente și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice). Acest risc poate crește în condiții de solicitare fizică, asociată cu pierdere a sărurilor și deshidratare.

Ibuprofen poate inhiba temporar agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu deficite de coagulare sau cei aflați sub terapie cu anticoagulante trebuie atent monitorizați. În cazul tratamentului de lungă durată cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice și a celei renale, precum și a hemogramei, în special la pacienții cu risc mare.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat întrucât acesta poate accentua reacțiile adverse ale AINS, în special dacă acestea afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.

Pacienții tratați cu ibuprofen trebuie să raporteze medicului curant orice semne sau simptome de ulcerăție sau hemoragie gastro-intestinală, tulburările de vedere sau alte simptome oculare, erupția cutanată tranzitorie, creșterea în greutate sau edemul.

Se recomandă precauție la pacienții care iau medicamente antihipertensive, antidepressive triciclice, alte simpatomimetice, cum ar fi derivații de ergotamină, unele ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), medicamente deprimante SNC, decongestionante, suprimante ale poftelor de mâncare, și psiho-stimulante de tip amfetamină.

Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hiperexcitabilitate și tensiune intraoculară crescută.

Trebuie utilizat cu prudență în asociere cu antihipertensive, inclusiv agenți blocați α - și β -adrenergici (vezi pct 4.5). Trebuie observate efectele unei doze unice asupra tensiunii arteriale a acestor pacienți înainte de a recomanda un tratament repetat sau nesupraveheat.

Dacă apar halucinații, neliniște, insomnie, tratamentul cu Nurofen Răceală și Gripă trebuie întrerupt.

Atenționare pentru sportivi

Sportivii de performanță trebuie avertizați că pseudoefedrina poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Acest medicament conține sodiu și galben amurg (E 110) FCF care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate:

IMAO non-selectivi (iproniazidă): nu trebuie administrați pacienților până la 14 zile de la întreruperea unui astfel de tratament; risc de criză hipertensivă, hipertensiune arterială paroxistică și hipertermie cu potențial letal.

Utilizarea concomitentă de Nurofen Răceală și Gripă cu următoarele substanțe trebuie evitată:

Acid acetilsalicilic, cu excepția situației în care medicul a recomandat acid acetilsalicilic în doză mică (maxim 75 mg zilnic), deoarece ar putea crește riscul de reacții adverse (vezi pct. 4.4).

În general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

Alte AINS, incluzând inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2: datorită efectelor sinergice, utilizarea concomitentă a mai multor AINS poate crește riscul reacțiilor adverse, apariției ulcerelor gastro-intestinale și hemoragiei. Prin urmare, administrarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice (inclusiv suprimante ale poftei de mâncare și psihostimulante de tip amfetamină): risc de hipertensiune arterială.

Simpatolitice: Clorhidratul de pseudoefedrină poate suprima acțiunea hipotensivă a medicamentelor care interferează cu acțiunea simpatomimetică: bretilium, betanidină, guanetidină, debrisoquină, metildopa, agenți blocați α - și β -adrenergici.

Anticoagulante: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum este warfarina sau heparina (vezi pct. 4.4). În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea statusului coagulării.

Metotrexat: AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și anumite interacțiuni metabolice pot apărea, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de ibuprofen în decurs de 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate conduce la o concentrație mărită de metotrexat și la creșterea efectelor toxice ale acestuia. Prin urmare, administrarea concomitentă de AINS cu doze mari de metotrexat trebuie evitată. De asemenea, riscul potențial de interacțiune la un tratament cu doze mici de metotrexat trebuie evaluat, în special la pacienții cu funcție renală afectată. În tratamentul asociat, trebuie monitorizată funcția renală.

Nurofen Răceală și Gripă trebuie administrat cu precauție în asociere cu următoarele substanțe:

Moclobemidă: crește efectul ibuprofenului.

Fenitoină, litiu: administrarea concomitentă de ibuprofen cu fenitoină sau litiu poate crește concentrația plasmatică a acestor medicamente. Este necesară verificarea concentrațiilor plasmatiche ale litiului și se recomandă controlul concentrațiilor plasmatiche ale fenitoinii.

Glicozide cardiace (de exemplu, digoxina): AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale digoxinei.

Antihipertensive (inhibitori ai ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II) și diuretice: diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor, inclusiv al inhibitorilor ECA și al beta-blocantelor. La pacienții cu funcție renală redusă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA sau a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate conduce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, o astfel de asociere trebuie utilizată numai cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții vor fi instruiți să consume o cantitate suficientă de lichide și în perioada imediat următoare inițierii terapiei asociate, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale. Administrarea concomitentă de ibuprofen și diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a kaliemiei.

Captopril: studii experimentale au indicat faptul că ibuprofen contracarează efectul captoprilului de creștere a excreției de sodiu.

Aminoglicozide: AINS pot încetini eliminarea aminoglicozidelor și crește toxicitatea acestora.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină: riscul de lezare a rinichiului de către ciclosporină crește la administrarea concomitentă a anumitor AINS. Acest efect nu poate fi exclus nici pentru asocierea ciclosporinei cu ibuprofen.

Colestiramină: tratamentul concomitent cu colestiramină și ibuprofen conduce la absorbția prelungită și redusă a ibuprofenului (25%). Medicamentele trebuie administrate la interval de cel puțin o oră unul de celălalt.

Tacrolimus: risc crescut de nefrotoxicitate.

Zidovudină: există dovezi ale unui risc crescut de apariție a hemartrozelor și hematoamelor la pacienții cu hemofilia HIV pozitivi care urmează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen. Pe durata administrării concomitente de zidovudină și AINS, poate crește riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemogramei după 1-2 săptămâni de la inițierea utilizării concomitente.

Ritonavir: poate crește concentrațiile plasmatice ale AINS.

Mifepristonă: dacă AINS sunt utilizate în decurs de 8-12 zile după mifepristonă, administrarea lor poate reduce efectul mifepristonei.

Probenecid sau sulfonpirazonă: poate întârzia eliminarea ibuprofenului. Activitatea uricozurică a acestor substanțe este redusă.

Antibiotice chinolone: Date din studii pe animale arată că AINS cresc riscul de convulsii la asocierea cu antibioticele de tip chinolonă. Pacienții care iau AINS și chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.

Alcaloizi din ergot (ergotamina și metisergidă): risc crescut de ergotism.

Oxitocina: risc de hipertensiune arterială.

Sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor. În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea glicemiei.

Corticosteroizi: risc crescut de apariție a ulcerației sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antiagregante plachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină): creștere a riscului de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4). *Ticlopidină:* AINS nu trebuie asociate cu ticlopidina datorită riscului de efect aditiv la nivelul inhibării funcției plachetare.

Alcool etilic, bisfosfonați și oxpentifilină (pentoxifilină): pot potența reacțiile adverse gastro-intestinale și riscul de apariție a hemoragiei și ulcerației.

Baclofen: creștere a toxicității baclofenului.

Anestezice volatile halogenate: risc de puseu hipertensiv. În caz de intervenție chirurgicală programată este preferabil să se întrerupă tratamentul cu câteva zile anterior acesteia.

MAO selective: în lipsa datelor clinice, asocierea cu amine alfa simpatomimetice se face numai dacă este absolut necesar.

Glicozide digitalice, chinidină: pseudoefedrina poate crește riscul de apariție a aritmiilor la pacienții care primesc glicozide digitalice sau chinidină.

Anticolinergice (ca antidepresive triciclice): administrarea concomitentă cu antidepresive triciclice poate induce hipertensiune arterială, aritmie și tahicardie sau poate potența manifestările activității anticolinergice (pericol de apariție a ocluziilor intestinale, retenție urinară, glaucom). Dacă este

necesară utilizarea acestei asocieri de medicamente, se recomandă reducerea dozei de antidepresive și monitorizarea atentă a stării clinice a pacientului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Acest medicament este contraindicat în sarcină.

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport de doză și de durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creșterea numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a letalității embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare.

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

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios;

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii la:

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

Alăptare

Ibuprofen este excretat în laptele matern, dar la doze terapeutice în timpul tratamentului de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului pare puțin probabil. Cu toate acestea, dacă se recomandă un tratament de lungă durată, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a alăptării la sân. Pseudoefedrina se excretă în laptele matern în cantități mici, dar efectul acesteia asupra sugarilor alăptați la sân nu este cunoscut.

Fertilitate

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibuprofen.

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

În general, ibuprofenul nu are reacții adverse asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, întrucât la doze mari, în cazuri individuale, se pot manifesta reacții adverse, cum sunt oboseală, somnolență, vertij (raportate ca frecvente) și tulburări de vedere (raportate ca mai puțin frecvente), capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje ar putea fi afectată. Acest efect este potențat în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse prezentate mai jos se referă la cele experimentate în urma administrării ibuprofen la doze OTC (maxim 1200 mg pe zi) și utilizare pe termen scurt. În tratamentul unor afecțiuni cronice, în tratament pe termen lung, pot apărea și alte evenimente adverse.

Evenimentele adverse care au fost asociate cu ibuprofen și simpatomimetice incluzând pseudoefedrină sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate și sisteme, și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și

<1/100), rare ($\geq 1/10000$ și <1/1000), foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele sunt definite astfel:

Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente când doza zilnică maximă este de 1200 mg.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte rare	Fasciită necrozantă, infecții ale pielii, infecții ale țesuturilor moi, inflamație în timpul varicelei ⁹
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări hematopoietice ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate cu urticarie, prurit și iritații ²
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severe. Simptomele pot include edem al feței, inflamarea limbii și laringelui cu obstrucție respiratorie, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc potențial letal) ² .
Tulburări psihice	Foarte rare	Depresie, tulburări psihotice
	Cu frecvență necunoscută	Anorexie nervoasă, insomnie, iritabilitate, halucinații, anxietate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee, tremor, amețeli, somnolență
	Foarte rare	Meningită aseptică ³
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Cu frecvență necunoscută	Neuropatie optică ischemică
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Tinitus, tulburări de auz, vertij
Tulburări cardiace	Foarte rare	Insuficiență cardiacă ⁴ , infarct miocardic, palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Edem ⁴ , tahicardie, aritmii
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială ⁴
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută	Reactivitatea tractului respirator cuprinzând astmul, bronhospasmul sau dispneea ² .
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, greață și dispepsie ⁵ , vărsături, diaree, flatulență, constipație
	Mai puțin frecvente	Ulcere gastro-intestinale, hemoragie sau perforare gastro-intestinală; stomatită ulcerativă, gastrită. Exacerbare a colitei și a bolii Crohn ⁷
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, stenoză intestinală, melenă, hematemeză ⁸
	Cu frecvență necunoscută	Colită ischemică
Tulburări hepato-biliare	Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită acută, funcție hepatică defectuoasă, leziuni hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate ²
	Foarte rare	Forme severe de reacții cutanate precum reacții buloase incluzând sindromul Stevens-Johnson, eritemul polimorf și necroliza epidermică toxică pot apărea ² , reacții de fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Azotemie
	Foarte rare	Insuficiență renală acută ⁸
	Cu frecvență necunoscută	Retenție urinară
Investigații	Rare	Valori serice crescute ale transaminazelor și fosfatazei alcaline, nivel scăzut de hemoglobină, valori scăzute ale hematocritului, inhibarea agregării plachetare, timp de sângerare prelungit, nivel crescut al acidului uric seric
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Oboseală, iritabilitate
Tulburări metabolice	Rare	Hipocalcemie, hiperuricemie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

¹ Exemplele includ anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie și agranulocitoză. Primele semne sunt: febră, durere în gât, ulcerații superficiale ale gurii, simptome asemănătoare gripei, extenuare severă, hemoragie nazală și cutanată, sângerări inexplicabile și echimoze. În cazul terapiei pe termen lung, se recomandă verificarea periodică a hemoleucogramei.

² Reacții de hipersensibilitate au fost raportate după tratamentul cu ibuprofen. Acestea pot fi reprezentate de (a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie, (b) reactivitatea tractului respirator cuprinzând astm bronșic, astm bronșic agravat (uneori cu hipertensiune arterială), bronhospasm și dispnee, sau (c) diverse reacții cutanate de exemplu, erupții cutanate de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură, angioedem și, în cazuri extrem de rare, dermatoze exfoliative și buloase, inclusiv necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf.

În acest caz, pacientul va fi instruit să informeze imediat medicul și să nu mai utilizeze Nurofen Răceală și Gripă.

³ Mecanismul patogenetic al meningitei aseptice induse de medicament nu este pe deplin înțeles. Cu toate acestea, datele disponibile privind meningita aseptică determinată de AINS sugerează o reacție de hipersensibilitate (din cauza unei relații temporale cu administrarea medicamentului, precum și dispariția simptomelor după întreruperea tratamentului). De notat, la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum ar fi lupusul eritematos sistemic, boala mixtă de țesut conjunctiv) în timpul tratamentului cu ibuprofen au fost observate cazuri izolate de simptome de meningită aseptică, cum ar fi torticolis, dureri de cap, greață, vărsături, febră, tulburări de conștiență sau dezorientare.

⁴ Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului (în special în doză mare, 2400 mg zilnic) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

⁵ Evenimentele adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastrointestinală. Majoritatea reacțiilor adverse sunt dependente de doză. În special, riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale depinde de doză și de durata tratamentului. Pentru alți factori de risc cunoscuți, vezi pct. 4.4. Pierderile minore de sânge gastro-intestinal pot cauza anemie în cazuri excepționale.

⁶ Uneori fatale, în special la vârstnici. Pacientul va fi instruit să întrerupă administrarea medicamentului și să meargă imediat la medic, dacă apare durere severă la nivelul abdomenului superior, melenă sau hematemeză.

⁷ Vezi pct 4.4

⁸ Mai ales în utilizarea pe termen lung, foarte rar formarea de edeme, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care poate fi însoțită de insuficiență renală. De asemenea, include necroză papilară. Prin urmare, funcția renală trebuie verificată periodic.

⁹ A fost descrisă exacerbarea inflamațiilor provocate de infecții (de exemplu, dezvoltare a fasciitei necrozante), care coincide cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Este posibil ca aceasta să fie asociată cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Prin urmare, dacă în timpul utilizării apar semne ale unei infecții sau infecția se agravează, se recomandă ca pacientul să se adreseze imediat medicului. Consultul medical este necesar pentru a se investiga dacă există indicație de terapie antiinfecțioasă/antibiotică. În cazuri excepționale, în timpul unei infecții cu varicelă pot apărea infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesutului moale.

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 Agenția 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

La adulți efectul doză-răspuns este mai puțin clar decât la copii, la care ingestia de mai mult de 400 mg/kg poate provoca simptome. Timpul de înjumătățire în supradozaj este de 1.5-3 ore.

Simptomele unui supradozaj:

Majoritatea pacienților care au ingerat o cantitate importantă clinic de AINS vor manifesta cel mult greață, vărsături, durere epigastrică sau mai rar, diaree. De asemenea, pot să apară tinitus, cefalee, hemoragie gastro-intestinală sau tulburări ale funcțiilor hepatice și renale. În intoxicații mai grave, toxicitatea se observă la nivelul sistemului nervos central, manifestându-se ca somnolență, lipsă de concentrare, ocazional inconștiență, excitație și dezorientare sau comă. Ocazional pacienții dezvoltă convulsii. În cazul intoxicației grave, poate apărea acidoza metabolică și se poate prelungi timpul de protrombină/ INR, probabil din cauza interferenței cu acțiunea factorilor de coagulare circulanți. Pot apărea insuficiența renală acută și deteriorarea hepatică. Este posibilă agravarea astmului bronșic la pacienții astmatici.

Ca și în cazul altor simpatomimetice, supradozajul cu pseudoefedrină poate cauza simptome la nivelul sistemului nervos central și stimularea cardiovasculară, inclusiv iritabilitate, neliniște, tremor, sete, anxietate, palpitații, febră, hiperhidroză, insomnie, midriază, vedere încețoșată, iluzii și halucinații vizuale, astenie musculară, convulsii, retenție urinară, hipertensiune arterială, dificultate în micțiune, greață, vărsături, tahicardie și aritmii cardiace.

Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere și include menținerea căilor respiratorii libere și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare și reechilibrare hidroelectrolitică, dacă este necesar. Luați în considerare administrarea orală de cărbune activat sau golirea stomacului în cazul în care pacientul se prezintă în termen de 1 oră de la ingestia unei cantități cu potențial toxic.

Convulsiile frecvente sau prelungite trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam intravenos. Pentru astm se vor administra bronhodilatatoare.

Eliminarea pseudoefedrinei poate fi accelerată prin diureza acidă sau prin dializă. Efectele antihipertensive pot fi tratate cu un blocant alfa-adrenergic administrat intravenos cum este fentolamina. Efectele cardiace ca de exemplu aritmia, pot necesita utilizarea unui agent blocant beta-adrenergic după blocada alfa-adrenergică. Convulsiile pot fi tratate cu un anticonvulsivant. Clorpromazina poate fi utilă pentru tratarea agitației și halucinațiilor.

La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasele II-III clasificarea NYHA), boală cardiacă ischemică stabilizată terapeutic, boală arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o atentă analiză și trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg pe zi).

De asemenea, înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: decongestionante nazale de uz sistemic, simpatomimetice, pseudoefedrină în combinații, codul ATC: R01BA52.

Ibuprofen este un AINS cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Modelele convenționale de durere și inflamație din experimentele la animale arată că ibuprofenul inhibă eficace sinteza de prostaglandine. La om, ibuprofenul reduce durerea, posibil determinată de inflamație sau conexă acesteia, edemul și febra. Ibuprofenul exercită un efect inhibitor reversibil asupra sintezei de prostaglandine prin inhibarea activității ciclooxigenazei. În plus, ibuprofenul are efect inhibitor asupra agregării plachetare indusă de ADP (adenozin difosfat) sau colagen.

Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 cu 8 ore înainte sau cu 30 de minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub formă farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea un efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

Ibuprofenul inhibă sinteza de prostaglandine din uter, reducând astfel presiunea intrauterină de repaus și activă, contracțiile uterine periodice și cantitatea de prostaglandine eliberate în circulație. Se presupune că aceste modificări explică atenuarea durerilor menstruale. Ibuprofenul inhibă sinteza renală de prostaglandine care poate conduce la insuficiență renală, retenție de lichide și insuficiență cardiacă la pacienții cu risc (vezi pct. 4.3).

Prostaglandinele au legătură cu ovulația și, prin urmare, utilizarea medicamentelor inhibitoare ale sintezei de prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3).

Clorhidratul de pseudoefedrină este un simpatomimetic cu efecte directe și indirecte asupra receptorilor adrenergici, care determină vasoconstricția mucoasei nazale, reducând în acest fel rinoreea și congestia nazală; are efecte minore și nesemnificative asupra tensiunii arteriale și SNC. Este un stereoizomer dextrogir al efedrinei, cu proprietăți vasoconstrictoare, bronhodilatatoare și decongestionante asupra membranelor hiperemice ale căilor respiratorii superioare și efecte nesemnificative asupra tensiunii arteriale și SNC.

Instalarea efectului decongestiv se observă la 30 minute după administrarea orală și durează aproximativ 4 ore.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofen

După administrarea orală, ibuprofenul este absorbit parțial în stomac și apoi este absorbit complet în intestinul subțire. Este distribuit rapid în tot organismul. Excreția este rapidă și completă prin intermediul rinichilor.

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 45 de minute după ingerare, dacă administrarea se face pe stomacul gol. Atunci când este administrat cu alimente, nivelurile plasmatice maxime sunt observate după 1 până la 2 ore. Acești timpi pot varia în funcție de formele diferite de dozare.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

După metabolizarea hepatică (hidroxilare, carboxilare), metaboliții inactivi din punct de vedere farmacologic sunt eliminați complet, în principal pe cale renală (90%), dar și pe cale biliară. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la indivizii sănătoși și la cei cu boli hepatice și renale este de 1,8 – 3,5 ore, iar legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 99%.

Pseudoefedrină

După administrare orală, clorhidratul de pseudoefedrină se absoarbe rapid și aproape complet din tractul gastro-intestinal. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5-8 ore. Pseudoefedrina se distribuie în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv în laptele matern). Între 50 și 75% din doza ingerată se excretă sub formă nemodificată în urină, restul se metabolizează în ficat prin demetilare, parahidroxilare și deaminare oxidativă, rezultând compuși inactivi. Eliminarea este crescută și prin urmare, timpul de înjumătățire este mai scurt în urina acidă. Antiacidele (de exemplu hidroxidul de aluminiu) favorizează absorbția după administrarea orală (caolinul, din contră, o reduce); excreția urinară este diminuată de alcalinizarea urinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofen a demonstrat, în principal, leziuni și ulceratii la nivelul tractului gastro-intestinal.

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au decelat indicii cu relevanță clinică ale existenței unor efecte mutagene ale ibuprofenului. În studiile efectuate la șobolani și șoareci nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofen.

Ibuprofen a determinat inhibiția ovulației la iepuri, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepuri, șobolani, șoareci). Studiile experimentale la șobolani și iepuri au indicat faptul că ibuprofen traversează placentă. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, un număr mare de malformații (defecte septale ventriculare) au apărut la puii de șobolani.

Rezultatele studiilor preclinice nu adaugă nimic relevant privind utilizarea pseudoefedrinei care să nu fie incluse deja în Rezumatul caracteristicilor produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Povidonă

Fosfat de calciu

Stearat de magneziu

Hipromeloză
Talc

Film

Mastercote Yellow FA 0156

Alcool industrial metilat

Apă purificată,

Hipromeloză (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Galben de chinolină (E 104)

Galben amurg (E 110)

Cerneală de inscripționare - Opacode S-1-277001 Black

Shellac

Oxid de fer negru (E172)

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/PVDC-Al a 12 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC/PVDC-Al a câte 12 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RECKITT BENCKISER (ROMÂNIA) SRL

Bulevardul Iancu de Hunedoara, Nr. 48, Clădirea Crystal Tower, Etaj 11

Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4144/2011/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022