

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FASCONAL comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acid acetilsalicilic 200 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 25 mg și fosfat de codeină hemihidrat 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate de formă rotundă, plate, de culoare albă, având gravată o linie mediană pe una din fețe. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Fasconal este indicat în:

- tratamentul simptomatic al durerilor de intensitate medie sau severă cu diferite localizări: cefalee, migrene, nevralgii, mialgii, artralgii, algii dentare sau în sfera ORL, dismenoree;
- tratamentul simptomatic al febrei.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani:*

Doza uzuală este de un comprimat Fasconal, administrat oral, la nevoie; dacă este necesar, doza se poate repeta la intervale de 6 ore, fără a depăși 4 comprimate Fasconal pe zi.

Nu se recomandă administrarea la intervale mai mici de 6 ore.

Fasconal nu trebuie utilizat la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 15 și 18 ani cu funcție respiratorie compromisă pentru tratamentul simptomatic al febrei din răceală (vezi pct. 4.4).

*Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani*

Fasconal este contraindicat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 15 ani (vezi pct. 4.3).

*Vârstnici*

Aceleași doze ca pentru adulți, cu toate acestea poate fi necesară o reducere a dozei, în funcție de tolerabilitatea individuală.

#### *Tulburări ale funcției hepatice sau renale*

În caz de tulburări ale funcției hepatice sau renale, doza trebuie redusă sau intervalul dintre dozele individuale trebuie prelungit. În insuficiență renală se recomandă administrarea unor doze mai mici decât cele recomandate la adulți.

#### *Durata tratamentului*

Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile, iar dacă nu se obține ameliorarea eficientă a durerii, pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic.

#### *Mod de administrare*

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu suficient lichid.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de astm bronșic indus de administrarea salicilaților sau a substanțelor cu acțiune similară, în special a antiinflamatoarelor nesteroidiene;
- Crize de astm bronșic și insuficiență respiratorie (datorită prezenței codeinei);
- Diateză hemoragică și alte afecțiuni cu risc hemoragic (hipoprotrombinemie, trombocitopenie, hemofilie);
- Ulcer gastric sau duodenal activ sau istoric de ulcer gastric;
- Administrare concomitentă cu metotrexat în doze  $\geq 15$  mg/săptămână;
- Insuficiență cardiacă severă;
- Insuficiență hepatocelulară severă;
- Insuficiență renală severă;
- Hemoragie digestivă;
- Leziuni cerebrale și hipertensiune intracraniană (datorită prezenței codeinei);
- Diaree acută toxiinfecțioasă, subocluzie sau ocluzie intestinală, intervenții chirurgicale recente la nivelul căilor biliare (datorită prezenței codeinei crește presiunea biliară);
- Ileus paralytic;
- Concomitent cu IMAO sau în interval de 14 zile de la oprirea tratamentului cu un IMAO (datorită prezenței codeinei);
- Alcoolism acut (datorită prezenței codeinei);
- Stări comatoase (datorită prezenței codeinei);
- Deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază;
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani (vezi și pct. 4.4);
- La toți copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani) la care se efectuează tonsilectomie și/sau adenoidectomie pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, din cauza unui risc crescut de apariție a unor reacții adverse grave și care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4);
- Sarcină;
- La femei care alăptează (vezi pct. 4.6);
- La pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi CYP2D6.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Legate de acid acetilsalicilic*

Folosirea acidului acetilsalicilic impune prudență în următoarele situații clinice:

- la pacienți cu teren alergic; în caz de astm bronșic și alte bronhopneumopatii obstructive cronice, alergii la polen, rinită alergică, polipi nazali, precum și la cei cu hipersensibilitate la analgezice antiinflamatoare pot fi declanșate crize de astm bronșic și alte reacții alergice de tip anafilactic;
- în caz de antecedente de hemoragii digestive;
- nu se recomandă administrarea în gută, deoarece dozele terapeutice mari scad eliminarea

- acidului uric;
- înaintea unei intervenții chirurgicale programate trebuie avut în vedere efectul antiagregant plachetar al acidului acetilsalicilic, care apare la doze mici și care persistă mai multe zile;
- afecțiuni cu risc hemoragic, meno-, metroragii;
- dispozitive intrauterine;
- afecțiuni renale preexistente;
- stări de deshidratare.

Există o posibilă asociere între administrarea de acid acetilsalicilic la copii și adolescenți și apariția sindromului Reye. Sindromul Reye este o afecțiune foarte rară, care afectează ficatul și creierul, cu potențial fatal. Din acest motiv, acidul acetilsalicilic va fi recomandat cu prudență copiilor și adolescenților, și numai în acele situații în care este considerată absolut necesară, de exemplu boala Kawasaki.

Pacienții cu hipertensiune care primesc tratament cu acid acetilsalicilic trebuie atent monitorizați.

#### *Legate de paracetamol*

Dozele trebuie reduse sau intervalele dintre doze trebuie prelungite în cazurile de mai jos:

- tulburări ale funcției hepatice (de exemplu: boli hepatice cronice, consum de alcool etilic pe termen lung). La pacienții cu sindrom Gilbert în anumite situații poate apărea scăderea metabolizării paracetamolului. În astfel de cazuri, doza trebuie redusă.
- tulburări ale funcției renale și la pacienții dializați.

Când este necesar tratamentul pe termen lung este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice.

În cazul utilizării pe termen lung a dozelor mari de paracetamol, care nu respectă recomandările, au fost raportate cazuri de cefalee, care nu trebuie tratate prin mărirea dozei de medicament. În aceste cazuri, se impune întreruperea tratamentului.

Se recomandă precauție atunci când flucloxacilina se administrează concomitent cu paracetamolul, din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu deficit anionic marcat (HAGMA/AMDAM). Pacienții cu risc crescut pentru acidoză metabolică cu deficit anionic marcat sunt îndeosebi cei cu insuficiență renală severă, sepsis sau malnutriție, în special dacă se utilizează dozele zilnice maxime de paracetamol.

După administrarea concomitentă de flucloxacilină cu paracetamolul, se recomandă o monitorizare atentă pentru a depista apariția tulburărilor acido-bazice, adică acidoza metabolică cu deficit anionic marcat, inclusiv monitorizarea 5-oxoprolinei din urină.

#### *Legate de codeină*

##### Metabolismul CYP2D6

Codeina este metabolizată de enzima hepatică CYP2D6 la morfină, metabolitul său activ. În cazul în care un pacient prezintă un deficit de această enzimă sau dacă ea lipsește complet, atunci nu va fi obținut un efect terapeutic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate prezenta acest deficit. Cu toate acestea, în cazul în care pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de a dezvolta reacții adverse de toxicitate indusă de opioid chiar și la dozele prescrise uzual. La acești pacienți se transformă codeina în morfină rapid, având ca rezultat valori serice ale morfinei mai ridicate decât se preconizase.

Simptomele generale ale toxicității induse de opioid includ stare de confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazurile severe, acestea pot include simptome de deprimare circulatorie și respiratorie care pot pune în pericol viața și care, în cazuri foarte rare, pot fi letale.

Valorile estimate ale prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferite populații sunt prezentate mai jos:

Populație	Prevalență %
Africană/etiopiană	29%
Africană americană	3,4% până la 6,5%
Asiatică	1,2% până la 2%
Caucaziană	3,6% până la 6,5%
Greacă	6,0%
Maghiară	1,9%
Europeană nordică	1% până la 2%

#### Copii și adolescenți cu funcție respiratorie compromisă

Codeina nu trebuie utilizată la copiii și adolescenții a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în tulburări neuromusculare, afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, infecții de tract respirator superior sau infecții pulmonare, traumatisme multiple sau proceduri chirurgicale extinse. Acești factori pot agrava simptomele de toxicitate indusă de morfină.

#### Utilizarea la copii

Codeina este indicată la pacienți cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (în monoterapie).

Codeina nu trebuie utilizată la copiii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de toxicitate la opioide, ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină.

#### Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat raportări în publicații despre faptul că administrarea post-chirurgicală a codeinei la copii, după tonsilectomie și/sau adenoidectomie efectuate pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol, inclusiv deces (vezi și pct. 4.3). Toți copiii au fost tratați cu doze de codeină aflate în intervalul de doze adecvat; cu toate acestea, s-a evidențiat că acești copii erau, fie metabolizatori ultra-rapizi, fie metabolizatori rapizi, în ceea ce privește capacitatea lor de a metaboliza codeina la morfină.

Codeina nu se administrează timp îndelungat deoarece există risc de dezvoltare a dependenței.

La pacienții cu colecistectomie, codeina poate determina un sindrom dureros abdominal acut, de tip biliar sau pancreatic, asociat de obicei cu modificări biologice, care indică spasmul sfincterului Oddi.

Codeina poate împiedica eliminarea secrețiilor traheo-bronșice la pacienții cu tuse productivă. Se impune prudență la bolnavii cu limitarea funcției respiratorii, emfizem pulmonar, fibroză pulmonară, bronhopneumopatie cronică obstructivă, bronhoree, tuberculoză gravă, traumatisme toracice (codeina deprimă respirația și interferă cu mecanismele compensatorii declanșate de deficitul ventilației pulmonare). La astmatici poate agrava fenomenele obstructive (favorizează bronhospasmul).

Datorită conținutului în codeină se impun precauții în următoarele cazuri: persoane în vârstă sau debilitate fizic (risc de deprimare respiratorie), insuficiență corticosuprarenaliană, miastenia gravis, abdomen acut (poate masca simptomatologia clinică), hipotiroidism (risc de deprimare respiratorie și deprimare nervos centrală), hipertrofie de prostată sau stricturi uretrale (retenție de urină), constipație cronică.

Utilizarea codeinei nu este recomandată la bolnavii cu colită ulceroasă (poate produce dilatația toxică a colonului). Utilizarea trebuie evitată și la pacienții cu pancreatită. Hipovolemia, cordul pulmonar cronic, infarctul miocardic acut, starea de șoc favorizează accidentele hipotensive.

Riscul convulsiv poate fi crescut când codeina se administrează la pacienți cu edem cerebral și la epileptici. Stările confuzive pot fi agravate.

Deoarece codeina se metabolizează la nivel hepatic și se excretă pe cale renală, se recomandă supravegherea atentă a pacienților cu insuficiență hepatică și renală; dozele se ajustează în funcție de severitatea insuficienței. La aproximativ 3,6 - 6,5% din populația caucaziană, se pot forma cantități mai mari de metaboliți activi de codeină-morfină, chiar și la doze terapeutice, datorită unei activități mai mari a sistemului enzimatic CYP2D6 (metabolizare ultra-rapidă). La un astfel de pacient a fost raportat un caz de intoxicație cu morfină la doze terapeutice de codeină. Acest fapt este important de reținut, dacă pacientul are, de asemenea, funcția renală redusă. Simptomele/semnele unui supradozaj cu morfină și tratamentul în cazul în care acesta apare sunt descrise la pct. 4.9. A fost raportat, de asemenea, un caz letal de intoxicație cu morfină la un sugar expus la morfină prin alăptare, în acest caz mama fiind un metabolizator ultra-rapid căruia i s-au administrat doze terapeutice de codeină.

Utilizarea concomitentă de Fasconal cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, pot cauza sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, administrarea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament, în consecință trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție pentru semnele și simptomele de depresie respiratorie și sedare. De asemenea, se recomandă informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora să fie atenți la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### *Legate de cafeină*

Pacienții trebuie avertizați să nu consume cantități excesive de cafea și ceai împreună cu utilizarea comprimatelor, deoarece pot determina iritabilitate și excitabilitate nervoasă. Cafeina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu tulburări cardiovasculare (aritmii, hipertensiune arterială).

#### *Legate de Fasconal*

Deoarece medicamentul conține codeină și paracetamol, în timpul tratamentului nu se recomandă ingestia băuturilor alcoolice.

Pacienții trebuie avertizați să nu utilizeze concomitent alte medicamente pe bază de paracetamol și codeină.

#### *Sportivi*

Acest medicament conține o substanță activă (fosfat de codeină) care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se va asocia cu alte medicamente care conțin acid acetilsalicilic, paracetamol sau codeină. Următoarele interacțiuni trebuie luate în considerație atunci când se administrează Fasconal concomitent cu alte medicamente sau substanțe.

#### *Legate de acid acetilsalicilic*

Efectele următoarelor medicamente sunt intensificate:

- anticoagulante cumarinice, heparine și alte antiagregante plachetare, ticlopidină, streptokinază și pentoxifilină – asocierea crește riscul de sângerare;
- sulfamide antidiabetice – efectul lor poate fi potențat de acidul acetilsalicilic;
- în cantități mari salicilații pot scădea necesarul de insulină;
- fenitoină și valproat de sodiu – efectul acestora poate fi potențat de administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic;
- antiinflamatoare nesteroidiene – co-administrarea crește riscul de hemoragii digestive;

- metotrexat (asocierea este contraindicată absolut pentru doze  $\geq 15$  mg/săptămână și se face cu prudență pentru doze  $< 15$  mg/săptămână).

Acidul acetilsalicilic poate crește riscul de hemoragie gastro-intestinală la administrarea simultană cu glucocorticoizi sau alcool etilic. Concentrația plasmatică a salicilatului poate fi scăzută de co-administrarea corticoterapiei, iar toxicitatea acestuia poate crește la întreruperea administrării de corticoizi.

De asemenea, pot să crească concentrațiile plasmatice ale digoxinei, triiodotironinei, barbituricelor și litiului.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă) poate determina acidoză severă și creșterea toxicității la nivelul sistemului nervos.

Efectele următoarelor medicamente sunt reduse:

- antagoniști aldosteronici și diuretice de ansă;
- antihipertensive;
- uricozurice (la doze mici, acidul acetilsalicilic reduce excreția acidului uric, putând declanșa guta la pacienții cu tendință de a avea o excreție scăzută a acidului uric);
- interferon alfa.

Se recomandă un interval de 1-3 ore între administrarea acidului acetilsalicilic și tetraciclinelor (administrarea concomitentă produce complecși neresorbabili).

Se recomandă un interval de 1-4 ore între administrarea acidului acetilsalicilic și colestiramină, deoarece aceasta scade absorbția intestinală a acidului acetilsalicilic (a se vedea și secțiunea cu interacțiuni legate de paracetamol).

Atunci când este administrat concomitent, metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Prin urmare, această combinație trebuie utilizată cu precauție la pacienții care administrează o doză mică de acid acetilsalicilic pentru cardioprotecție.

De asemenea se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a acidului acetilsalicilic cu ciclosporină sau tacrolimus.

### ***Legate de paracetamol***

Anticoagulante orale: utilizat regulat, potențează efectul anticoagulantelor orale (warfarină) sau al altor anticoagulante cumarinice și crește riscul hemoragic. Administrarea concomitentă ocazională nu are astfel de efecte.

Medicamente inductoare enzimactice, de exemplu: anumite hipnotice și medicamente antiepileptice (printre altele glutetimidă, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină), cele hepatotoxice (rifampicină) și băuturi alcoolice (consum cronic): crește riscul hepatotoxicității.

Alte antiinflamatoare nesteroidiene: asocierea timp îndelungat a paracetamolului cu salicilați și alte antiinflamatoare nesteroidiene crește riscul nefrototoxic. Asocierea paracetamol-salicilați trebuie administrată pe termen scurt; diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și mărește astfel riscul hepatotoxicității acestuia.

Tratamentul cronic cu barbiturice sau primidonă reduce efectul paracetamolului.

În cazul administrării concomitente de paracetamol cu lamotrigină, s-a raportat reducerea eficacității lamotriginei, datorită creșterii clearance-ului său hepatic.

Colestiramină: scade absorbția intestinală a paracetamolului. Fasconal trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau la 4 ore după ingestia colestiraminei (a se vedea și secțiunea cu interacțiuni legate de acid acetilsalicilic).

În cazul administrării concomitente de medicamente care conduc la încetinirea evacuării gastrice, de exemplu: propanelină, absorbția poate fi încetinită și debutul efectului paracetamolului poate fi întârziat.

Metoclopramid și domperidonă: cresc absorbția digestivă a paracetamolului.  
Zidovudină: prin inhibarea competitivă a glucuronoconjugării hepatice, cresc concentrațiile plasmatice ale celor două medicamente.  
Când se administrează concomitent cu cloramfenicol, poate apărea o încetinire evidentă a eliminării sale, asociată cu creșterea toxicității.  
Contraceptivele orale pot crește rata clearance-ului paracetamolului.  
Pot să apară valori fals scăzute ale glicemiei determinate prin metoda oxidaze/peroxidaze sau o creștere falsă a valorilor serice ale acidului uric determinate prin testul fosfotungstic.  
Creșteri ale timpului de protrombină și ale valorilor serice ale bilirubinei, lactatdehidrogenazei și transaminazelor serice evidențiază afectarea toxică hepatică.

Se recomandă precauție la utilizarea concomitentă a flucloxacilinei cu paracetamol, întrucât administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu deficit anionic marcat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

### ***Legate de codeină***

#### *Asocieri contraindicate*

Agoniști-antagoniști morfinici (nalbufină, buprenorfină, pentazocină): diminuarea efectului analgezic prin blocaj competitiv al receptorilor  $\mu$ , cu riscul apariției unui sindrom de abinență.

#### *Asocieri nerecomandate*

Alcool etilic: asocierea cu băuturile alcoolice sau cu medicamente ce conțin alcool etilic crește riscul apariției fenomenelor de deprimare psihomotorie.  
Naltrexonă: risc de diminuare a efectului analgezic.

#### *Asocieri de avut în vedere*

Codeina nu se asociază cu IMAO (inhibitori de monoaminoxidază) din cauza riscului toxic mare.  
Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamentele sedative (cum ar fi benzodiazepinele), hipnotice, tranchilizante, anestezice generale, antihistaminice sedative sau cu alți derivați morfinici, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces datorită efectului deprimant adițional al SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).  
Asocierea codeinei cu medicamente antihipertensive crește riscul accidentelor hipotensive.  
Asocierea codeinei cu medicația expectorantă favorizează retenția secrețiilor traheobronșice.

### ***Legate de cafeină***

Băuturi care conțin cafeină: efect aditiv de stimulare a sistemului nervos central. Cafeaua în exces poate determina nervozitate, iritabilitate, insomnie și uneori creșterea frecvenței cardiace.  
Cafeina este un antagonist al multor sedative, cum sunt barbituricele sau antihistaminicele. Cafeina agravează tahicardia determinată de către simpatomimetice, tiroxină etc. Pentru medicamentele cu o gamă largă de acțiuni (de exemplu benzodiazepinele), interacțiunile se pot manifesta sub diferite forme și nu pot fi prevăzute. Contraceptivele orale, cimetidina și disulfiramul întârzie metabolizarea cafeinei, iar barbituricele și fumatul o accelerează. Cafeina diminuează potențialul de producere a dependenței al unor substanțe, precum efedrina. Administrarea concomitentă a unor inhibitori ai girazei poate prelungi perioada de eliminare a cafeinei și a metabolitului său paraxantina.  
Enoxacina determină creșteri importante ale concentrațiilor plasmatice ale cafeinei în organism, datorită diminuării metabolismului hepatic al cafeinei, putând duce la agitație și halucinații.  
De asemenea, ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina și eritromicina determină creșteri importante ale concentrațiilor plasmatice ale cafeinei în organism datorită diminuării metabolismului hepatic al cafeinei.  
Cafeina potențează efectul antimigrenos al ergotaminei favorizându-i absorbția intestinală.  
Antiarritmicele (mexiletina) reduc clearance-ul cafeinei cu aproximativ 50%. Betablocantele și cafeina își reduc reciproc eficacitatea terapeutică. Cafeina crește excreția urinară a litiului.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Fertilitatea

În studiile la animale, dozele mari de paracetamol au dus la atrofie testiculară și inhibarea spermatogenezei. Prin urmare, trebuie analizată oportunitatea tratamentului cu Fasconal la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

##### Sarcina

###### *Acid acetilsalicilic*

Administrarea acidului acetilsalicilic în doze terapeutice uzuale nu a fost asociată cu o incidență crescută a malformațiilor congenitale.

Administrarea salicilaților în ultimul trimestru de sarcină a fost asociată cu toxicitate cardio-pulmonară și renală la făt, închiderea precoce a canalului arterial, întârzierea și prelungirea travaliului (pentru dozele mari de acid acetilsalicilic) și creșterea frecvenței accidentelor hemoragice (inclusiv pentru dozele mici).

Administrarea acidului acetilsalicilic în doze mari (> 300 mg pe zi) cu puțin timp înainte nașterii poate provoca hemoragii intracraniene, în special la prematuri.

###### *Paracetamol*

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol in utero prezintă rezultate echivoce. Dacă situația clinică o impune, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă se va utiliza cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt interval de timp și se va administra cât mai rar posibil.

###### *Codeină*

Studiile preclinice au demonstrat efectul teratogen al codeinei.

Prin urmare, Fasconal este contraindicat în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Salicilații și metabolii lor se excretă în cantități mici în laptele matern.

Paracetamolul traversează placenta și se excretă în laptele matern în proporție de 1–2% din doza administrată.

Cafeina se excretă în laptele matern. Au fost raportate cazuri de iritabilitate și tulburări de somn la sugari. Codeina este contraindicată la femei în perioada alăptării (vezi pct. 4.3).

La doze terapeutice normale, codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în laptele matern în doze foarte mici și este puțin probabil să afecteze în mod negativ copilul alăptat. Cu toate acestea, în cazul în care pacienta este o metabolizatoare ultra-rapidă a CYP2D6, în laptele matern pot fi prezente niveluri mai ridicate ale metabolitului activ, morfina, și, în cazuri foarte rare, la copilul alăptat pot apărea simptome de toxicitate indusă de opioid, care poate fi letală.

La copii s-au descris cazuri de hipotonie, apnee sau depresie respiratorie după administrarea unor doze foarte mari de codeină la mame.

Prin urmare, Fasconal este contraindicat la femei în perioada alăptării (vezi pct. 4.3).

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

Fasconalul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Prin urmare, Fasconal este contraindicat la persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje.



## 4.8 Reacții adverse

*Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de severitate și frecvență, 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:  $< 1/10000$ , inclusiv cazurile izolate.

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

### *Tulburări hematologice și limfatice*

Cu frecvență necunoscută: purpură, echimoze (acid acetilsalicilic).

Discrazii sanguine: trombocitopenie și agranulocitoză (paracetamol).

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Cu frecvență necunoscută:

- reacții alergice – erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, crize de astm, bronhospasm și rareori anafilaxie (acid acetilsalicilic).
- Manifestări de tip erupții cutanate tranzitorii, eritem sau urticarie, care necesită întreruperea tratamentului pot fi determinate și de paracetamol.
- Pentru codeină au fost raportate reacții de hipersensibilitate, care pot fi manifestate prin:
  - reacții alergice nespecifice și anafilaxie.
  - hiperreactivitate a tractului respirator, de exemplu astm bronșic, agravarea astmului bronșic, bronhospasm, dispnee.
  - variate reacții cutanate, de exemplu: prurit, urticarie, edem angioneurotic și rar, dermatită exfoliativă și buloasă (incluzând necroliză epidermică toxică și eritem polimorf).

### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Experiența post-autorizare: cazuri foarte rare de acidoză metabolică cu deficit anionic marcat atunci când paracetamolul se utilizează concomitent cu flucloxacilina, în general în prezența factorilor de risc (vezi pct. 4.4.)

### *Tulburări psihice*

Cu frecvență necunoscută: euforie/disforie (la doze mari); halucinații, coșmaruri (codeină); insomnie (cafeină), iritabilitate, neliniște, (cafeină și codeină).

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Rar: administrarea în doze mari provoacă cefalee, somnolență sau excitație, confuzie (acid acetilsalicilic). Somnolența poate fi determinată și de codeină, respectiv paracetamol.

Cu frecvență necunoscută: amețeli (codeină, paracetamol).

Pentru doze mari de codeină, administrate timp îndelungat, există riscul dezvoltării dependenței, cu sindrom de întrerupere, manifestat prin: tremurături, transpirații, tahicardie, tahipnee, hipertensiune arterială și greață sau stare generală de rău la întreruperea bruscă a medicamentului.

### *Tulburări oculare*

Cu frecvență necunoscută: tulburări vizuale/mioză (codeină).

### *Tulburări acustice și vestibulare*

Rare: tinitus (acid acetilsalicilic).

### *Tulburări cardiace*

Cu frecvență necunoscută: palpații (cafeină), bradicardie, tahicardie (codeină).

#### *Tulburări vasculare*

Cu frecvență necunoscută: hipotensiune arterială, sincopă, scăderea tensiunii arteriale, în special la ridicarea în picioare (codeină). Hematoame, risc crescut de hemoragii intra- și post-operatorii, hemoragii intracerebrale – uneori fatale (acid acetilsalicilic).

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Cu frecvență necunoscută: epistaxis, hemoptizie, declanșarea crizelor de astm bronșic la pacienți cu alergii la acid acetilsalicilic, bronhospasm.

Deprimare respiratorie, edem pulmonar (codeină).

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Cu frecvență necunoscută: greață (acid acetilsalicilic, paracetamol și codeină), diaree, vărsături, gingivoragii, sângerări gastro-intestinale și ulcerații gastro-intestinale – cu anemie secundară (acid acetilsalicilic, în cazul administrării timp îndelungat), disconfort epigastric (cafeină), constipație (codeină, paracetamol), xerostomie (codeină).

#### *Tulburări hepatobiliare*

Rar: hepatotoxicitate (paracetamol).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave (paracetamol).

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Cu frecvență necunoscută: hematurie (acid acetilsalicilic). Tratamentul prelungit cu doze mari poate determina afectare renală – litiază renală cu urați (acid acetilsalicilic), nefrită interstițială și necroză papilară (paracetamol).

Durere și dificultate la micțiune, creșterea tonusului musculaturii netede a vezicii urinare (codeină).

#### *Investigații diagnostice*

Rar: creșterea valorilor serice ale transaminazelor și fosfatazei alcaline (acid acetilsalicilic).

Au fost raportate, în mod excepțional, cazuri de trombocitopenie (paracetamol).

Alte reacții adverse: hipotermie, modificări ale libidoului, convulsii, dezvoltarea toleranței, rigiditate musculară (codeină).

#### 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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### *Acid acetilsalicilic*

Riscul de supradozaj este minim pentru preparatele care conțin doze mici de acid acetilsalicilic.

Există o diferență între supradozajul cronic cu tulburări predominant la nivelul sistemului nervos central („salicilism”) și intoxicația acută, având ca principală caracteristică dezechilibrul acido-bazic.

Intoxicația acută cu salicilați apare de cele mai multe ori la concentrații plasmatice >350 mg/L (2,5 mmol/L). Decesele la adulți în aceste cazuri au apărut la concentrații mai mari de 700 mg/L (5,1 mmol/L). Doze unice mai mici de 100 mg/kg sunt puțin probabil să genereze intoxicații acute. Simptome și semne: cele mai frecvente sunt vărsături, deshidratare, tinitus, vertij, surzire, transpirație, extremități calde pulsatile, frecvență respiratorie crescută și hiperventilație. Tulburarea echilibrului acido-bazic poate fi prezentă în cele mai multe cazuri. Alcaloza respiratorie și acidoza metabolică asociate cu un nivel normal sau crescut al pH-ului arterial (concentrație normală sau scăzută de ioni de hidrogen) la adulți și copiii cu vârsta mai mare de 4 ani. La copiii cu vârsta de 4 ani sau mai mică, este dominantă acidoza metabolică cu pH scăzut (creșterea concentrației ionilor de hidrogen). Aceasta poate crește transferul de salicilați prin bariera hemato-encefalică. Mai puțin frecvent pot să apară hematemeză, hiperpirexie, hipoglicemie, hipokaliemie, trombocitopenie, creșterea INR/TPT, coagulare intravasculară, insuficiență renală și edem pulmonar non-cardiogenic. Tulburările la nivelul sistemului nervos central precum: confuzie, dezorientare, comă și convulsii, sunt mai puțin frecvente la adulți decât la copiii.

### *Paracetamol*

Manifestările intoxicației după utilizarea de doze excesiv de mari de paracetamol (10 g sau mai mari) apar cu o latență de 24 până la 48 de ore. Poate apărea o tulburare a funcției hepatice ca urmare a necrozei hepatice până la comă hepatică cu posibil deces. La persoanele cu factori de risc toxicitatea hepatică poate apărea de la doze mai mici – 5 g paracetamol.

Acești factori de risc sunt:

- tratamentul pe termen lung cu carbamazepină, fenobarbitonă, fenitoină, pirimidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care induc sinteza de enzime hepatice;
- consum cronic de alcool;
- depleție de glutatation (tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție HIV, înfometare și cașexie).

Independent de aceste tulburări, a fost descrisă, de asemenea, afectarea rinichilor datorită necrozei tubulare.

În stadiul 1 (ziua 1) de intoxicație cu paracetamol au fost raportate simptome, cum sunt greață, vărsături, hipsudorație, somnolență și o senzație generală de rău; în stadiul 2 (ziua 2) starea subiectivă se ameliorează, cu toate acestea s-au raportat ușoară durere abdominală, hepatomegalie, creșterea valorilor serice ale transaminazelor și bilirubinemie, scurtarea timpului de tromboplastină (scăderea timpului Quick), scăderea eliminării de urină; în stadiul 3 (începând din ziua 3) au fost înregistrate valori serice mari ale transaminazelor, icter, tulburări de coagulare, hipoglicemie și evoluție spre comă hepatică.

Odată cu leziunile toxice hepatice paracetamolul poate produce necroză tubulară renală sau chiar insuficiență renală (oligo-anurie cu hematurie sau urină tulbură).

Tratamentul supradozării: Intervenția terapeutică imediată este esențială în supradozarea cu paracetamol. În ciuda lipsei de simptome sau semne în prima fază, pacientul trebuie să se prezinte într-o unitate de primiri urgențe. Simptomatologia, limitată la grețuri și vărsături într-o primă etapă, nu sugerează gravitatea intoxicației și nici gradul de afectare al organelor. Tratamentul se va face în concordanță cu ghidurile de bună practică în vigoare.

În prima oră de la luarea supradozei trebuie avut în vedere tratamentul cu cărbune activat.

Concentrația plasmatică de paracetamol trebuie măsurată la 4 ore sau mai mult de la ingestia supradozei, deoarece valorile măsurate mai devreme sunt irelevante și aceasta nu trebuie să întârzie instituirea măsurilor terapeutice. În nici un caz acestea nu vor întârzia mai mult de 8 ore deoarece eficiența antidotului scade major după acest interval. Dacă este necesar, pacientului i se va administra intravenos N-acetilcisteină, conform schemelor de dozare recomandate. La pacienții care nu prezintă vărsături, se poate administra oral metionină – acceptabilă în practica ambulatorie, atunci când nu există posibilitatea transportului la un spital. Dializa poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale paracetamolului.

### *Codeină*

Depresia sistemului nervos central ca și depresia respiratorie sunt cele mai importante modificări în cazul supradozării codeinei. Intoxicația acută cu codeină se manifestă prin deprimarea centrilor

respiratori (cianoză, bradipnee, apnee), apatie, somnolență, chiar comă, mioză, convulsii, fenomene histaminice (edem facial, prurit, erupții urticariene, hipotensiune arterială), vărsături, retenție de urină, edem pulmonar (rar). Extrem de rar pot să apară tahicardie sau hipotensiune. Efectele supradozării codeinei sunt potențate de ingestia concomitentă de alcool sau medicamente psihotrope.

Tratamentul intoxicației cu codeină: Dacă este prezentă depresia respiratorie sau coma, trebuie administrată naloxonă, de preferință intravenos, în doze de 0,4 – 2 mg în cazul adulților și 0,01 mg/kgc (kg corp) în cazul copiilor. Dacă în primele 2 minute nu apare nici un răspuns atunci doza poate fi repetată. În cazul unor intoxicații foarte severe pot fi necesare doze mai mari de naloxonă (4 mg). Administrarea intramusculară este o alternativă când abordul venos nu este posibil sau când pacientul este în iminență de arest respirator. Lipsa răspunsului unei supradoze de opioid la doze mari de naloxonă sugerează prezența unui alt medicament sau prezența de leziuni cerebrale. Pacientul trebuie monitorizat în continuare pentru a nu prezenta recurențe. Este posibil să fie necesară repetarea administrării de naloxonă. O perfuzie care conține 60% din doza inițială de naloxonă/oră poate fi instituită ulterior. O soluție perfuzabilă cu 200 micrograme/ml se poate administra cu un infuzomat până la obținerea răspunsului clinic, în paralel cu monitorizarea clinică permanentă a pacientului.

În cazurile grave este obligatorie degajarea căilor respiratorii, asigurarea unui sistem de ventilație artificială și unei surse de oxigen.

În cazul în care pacientul se prezintă în prima oră de la ingestia a 350 mg codeină în cazul adulților sau 5mg/kgc pentru copii, poate fi folosit cărbunele activat (50 mg pentru adulți și 10-15 mg pentru copii), pentru prevenirea depresiei respiratorii.

Pacientul trebuie monitorizat cel puțin 4 ore după ingestie. Medicația simptomatică va fi administrată în funcție de evoluția clinică.

### *Cafeină*

#### Manifestări clinice

Intoxicația cu cafeină se poate manifesta la nivelul mai multor aparate și sisteme:

Tulburări nervoase: agitație, nervozitate, anxietate, stare de excitație, contracții musculare și confuzie;

Tulburări cardiace: tahicardie și aritmii cardiace;

Tulburări digestive: durere abdominală sau de stomac;

Alte tulburări: diureză, flush facial.

Simptomatologia intoxicației cu cafeină poate fi mascată de starea de depresie a conștiinței asociată cu supradozarea de codeină, în cazul medicamentelor care conțin această combinație.

#### Tratament

Tratamentul este în cea mai mare parte a cazurilor simptomatic și suportiv în cazul dozelor mici existente în acest medicament.

Tulburările nervoase pot fi tratate prin administrarea de diazepam, fenobarbital sau fenitoină.

Tulburările cardiace necesită monitorizare ECG. Efectele diurezei pot fi contracarate prin administrarea de fluide care să mențină echilibrul hidroelectrolitic. Tulburările digestive pot beneficia de tratament cu antiacide.

Atunci când este suspectată o intoxicație severă tratamentul constă în inducerea emezei prin administrare de sirop de Ipecacuanha sau spălături gastrice dacă se intervine în primele 4 ore de la ingestia unor doze de cafeină mai mari de 15 mg/kgc. Totuși, acest tratament realizează o reducere a absorbției de cafeină, și trebuie avute în vedere și efectele sedative ale codeinei, în cazul medicamentelor care conțin această combinație.

Administrarea cărbunelui activat poate fi utilă în primele 4 ore de la ingestie numai dacă pot fi luate măsuri de precauție pentru evitarea aspirației.

Pentru creșterea ratei de eliminare hemoperfuzia este mai eficientă decât dializa.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, acid salicilic și derivați, combinații exclusiv psiholeptice, codul ATC: N02BA51.

Fasconal este o combinație cu efect analgezic util în dureri de intensitate moderată până la severă, cu patru substanțe active: acid acetilsalicilic–analgezic, antipiretic, paracetamol – analgezic, antipiretic, cafeină – stimulant psihomotor central slab cu proprietăți antimigrenoase și codeină (sub formă de fosfat) – analgezic central, de intensitate moderată.

Această asocieră are o acțiune analgezică de intensitate și durată superioară celei corespunzătoare fiecărei componente în parte la aceleași doze.

Acidul acetilsalicilic are efecte analgezice, antipiretice și antiinflamatorii determinate, în principal, de inhibarea sintezei de prostaglandine, prin inhibarea ciclooxigenazei. În doze de 300-500 mg are efect analgezic și antipiretic moderat, iar în doze mai mari de 3 g pe zi are efect antiinflamator. De asemenea, împiedică agregarea plachetară și prelungește timpul de sângerare. Inhibarea funcțiilor plachetare se datorează inactivării ireversibile a ciclooxigenazei, cu blocarea consecutivă a sintezei tromboxanului A<sub>2</sub>. Acidul acetilsalicilic inhibă contracțiile uterine. De asemenea, micșorează motilitatea intestinală și diminuează mișcarea apei și electroliților către lumenul intestinal. Acest efect se explică prin scăderea cantității de prostaglandine E și F.

Paracetamolul este un medicament cu efecte analgezice și antipiretice. Modul de acțiune nu este complet elucidat. S-a demonstrat faptul că paracetamolul duce la o deprimare mult mai marcată a sintezei centrale de prostaglandine față de cea periferică. Alt efect constă în scăderea efectelor pirogenilor endogeni asupra centrului termoreglării de la nivelul hipotalamusului, în sensul corelării cu efectul antipiretic.

Cafeina este un alcaloid cu structură metilxantinică. Are proprietăți stimulante psihomotorii moderate, stimulante respiratorii, inotrop pozitive, produce vasoconstricție în teritoriul cerebral, stimulează secreția gastrică, are efect diuretic slab și relaxează musculatura netedă bronșică. Mecanismul de acțiune al cafeinei nu este bine cunoscut. Se presupune că inhibă fosfodiesteraza și antagonizează acțiunile adenozei.

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi  $\mu$ , cu toate că are afinitate scăzută pentru acești receptori, iar efectul analgezic este determinat de conversia la morfină. Codeina, în special în asocieră cu alte analgezice, cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficace în durerea nociceptivă acută. Potențialul de dependență este mic.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Acidul acetilsalicilic se absoarbe relativ bine din tubul digestiv și este în mică parte hidrolizat în mucoasa intestinală și la primul pasaj hepatic. În plasmă, este hidrolizat până la metabolitul activ–acidul salicilic, care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 2-4 ore, fiind dependent de doză. Excreția este predominant renală, depinzând de pH-ul urinar.

La om, absorbția paracetamolului după administrare pe cale orală este rapidă (atingerea concentrației plasmatică maxime după 0,5 – 1,5 ore) și completă. Biodisponibilitatea sa absolută este cuprinsă între 65 și 89%. Aceasta indică un efect de prim pasaj de 20-40%. Utilizarea în condiții de repaus alimentar

este asociată cu creșterea absorbției; cu toate acestea, nu are niciun efect asupra biodisponibilității sale. În cazul aportului de alimente, absorbția de paracetamol este mai mică, iar concentrațiile plasmatică sunt reduse marcat. Legarea de proteinele plasmatică este scăzută; poate crește însă în cazul supradozajului – în mod excepțional până la peste 50%. Metabolizarea are loc în mare parte la nivel hepatic, în primul rând prin conjugare directă cu acidul glucuronic și sulfuric (55%, respectiv 35%). Se produce o cantitate mică de p-aminofenol și N-hidroxi-derivat, care este convertită în chinon-imine fără toxicitate tisulară. Acestea sunt legate de glutatation într-un mod dependent de doză. Metaboliții sunt excretați pe cale renală. Mai puțin de 5% din doză este excretată sub formă nemetabolizată. Clearance-ul total este de aproximativ 350 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 1,5-2,5 ore. Eliminarea completă se înregistrează în decurs de 24 de ore. Efectul maxim și durata medie a efectului (4-6 ore) se corelează în mare cu concentrația sa plasmatică. Paracetamolul străbate placenta și se excretă în laptele uman. În cazul administrării unice a unei doze de 650 mg, concentrația medie măsurată în lapte a fost de 11 μg/ml. La persoanele cu vârsta peste 65 de ani, s-a înregistrat o scădere semnificativă a clearance-ului plasmatic al creatininei.

Cafeina este rapid și complet absorbită din intestin. Se distribuie în tot organismul și realizează concentrații mari în creier. Concentrația plasmatică maximă este, în general, atinsă între câteva minute până la o oră de la ingerare. Este epurată aproape în întregime prin metabolizare hepatică. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 50-75 minute după administrare orală. Timpul de înjumătățire plasmatică la adult este de aproximativ 4 ore. Principalii produși de metabolism – acidul 1-metiluric și 1-metilxantina se elimină urinar. Excreția de acid uric nu este crescută.

Absorbția codeinei administrate pe cale orală este rapidă. Biodisponibilitatea sa după administrare pe cale orală (comparativ cu o doză administrată IM) este de aproximativ 54% datorită efectului marcat de prim pasaj hepatic. Concentrațiile plasmatică maxime se ating după aproximativ 1 oră. Legarea de proteinele plasmatică este de 25-30%.

Codeina trece în circulația sanguină fetală. După utilizarea de doze mari se obține o concentrație semnificativă farmacologic în lapte la om. Metabolizarea are loc la nivel hepatic (cu variabilitate marcată inter-individuală).

Metaboliții principali sunt morfina, norcodeina și, de asemenea, conjugatii de morfină și codeină (conjugatii sunt metaboliți finali). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3-5 ore; în caz de insuficiență renală, se prelungește la 9-18 ore și eliminarea este, de asemenea, mai lentă și la persoanele vârstnice. Eliminarea are loc, în principal, pe cale renală; aproximativ 10% din codeină este eliminată sub formă nemodificată.

#### Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu sistemul enzimatic CYP2D6 lent metabolizant sau ultra-rapid metabolizant.

Codeina este metabolizată, în principal, prin glucuronoconjugare, dar printr-o cale secundară de metabolizare codeina este O-demetilată în morfină. Acest pas de metabolizare este catalizat de enzima CYP2D6. Datorită varietății lor genetice, la aproximativ 7% din populația caucaziană lipsește un sistem enzimatic CYP2D6 funcțional și sunt numiți metabolizatori lenți. Acești indivizi pot prezenta un efect mai slab datorită lipsei de formare a morfinei. Aproximativ 3,6 - 6,5% din populația caucaziană sunt metabolizatori ultra-rapizi. Metabolizatorii ultra-rapizi au una sau mai multe copii ale codului genetic al CYP2D6 și, prin urmare, au o activitate crescută a CYP2D6. Acești indivizi vor avea concentrații plasmatică crescute de morfină și, astfel, vor avea un risc crescut de reacții adverse determinate de morfină (vezi și pct. 4.4 și 4.6). Acest fapt este chiar mai important să fie luat în considerare dacă pacientul are, de asemenea, o funcție renală deteriorată, care poate duce la o concentrație crescută a metabolitului activ, morfină-6-glucuronidată. Varietatea genetică a CYP2D6 poate fi determinată prin stabilirea genotipului.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Paracetamol*

Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea

toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.  
Vezi pct. 4.6.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Amidon de porumb  
Celuloză microcristalină tip 101  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Amidon pregelatinizat  
Talc  
Stearilfumarat de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al a câte 10 comprimate  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC-PE-PVC/Al a câte 10 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter România S.A.  
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13515/2020/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.