

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Combogesic 500 mg/150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 500 mg paracetamola (*paracetamolum*) un 150 mg ibuprofēna (*ibuprofenum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Laktozes monohidrāts 3,81 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas, kapsulas formas tabletes, 19 mm garas, ar dalījuma līniju vienā pusē un gludas otrā pusē.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sāpju, kas saistītas ar galvassāpēm, migrēnu, muguras sāpēm, menstruāciju sāpēm, zobu sāpēm, muskuļu sāpēm, saaukstēšanās un gripas simptomiem, kakla iekaisumu un drudzi, īslaicīgai mazināšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tikai iekšķīgai lietošanai un īstermiņa lietošanai (ne vairāk kā 3 dienas).

Ja pacients nejūtas labāk vai jūtas sliktāk, vai zāles nepieciešams lietot ilgāk nekā 3 dienas, pacientam jākonsultējas ar ārstu. Šīs zāles paredzētas īstermiņa lietošanai un tās nav ieteicams lietot ilgāk par 3 dienām.

Jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāku laiku, kas nepieciešama, lai atvieglotu simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu). *Pieaugušie*

Parastā deva ir viena līdz divas tabletes ik pēc sešām stundām pēc nepieciešamības, līdz maksimālajai devai 6 tabletēm diennaktī.

Bērni vecumā līdz 18 gadiem

Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem vecumā līdz 18 gadiem.

Gados vecāki pacienti

Īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Gados vecākiem pacientiem ir paaugstināts nopietnu nevēlamo blakusparādību risks. Ja nepieciešams lietot NPL, jālieto mazākā efektīvā deva īsāko iespējamo ārstēšanas laiku. Iespējamās kuņģa-zarnu trakta asiņošanas dēļ NPL lietošanas laikā, pacients regulāri jāuzrauga.

Pacientiem ar nieru/aknu mazspēju

Īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Ieteicams šīs zāles lietot kopā ar ēdienu, kopā ar pilnu glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Šīs zāles kontrindicētas šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret paracetamolu, ibuprofēnu, citiem NPL vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem ar aktīvu alkoholismu, jo hroniska alkoholisko dzērienu lietošana var predisponēt hepatotoksicitāti šiem pacientiem (paracetamola sastāvdaļas dēļ);
- pacientiem, kuriem pēc acetilsalicilskābes vai citu NPL lietošanas bijusi astma, nātrene vai alerģiska veida reakcijas;
- pacientiem ar aktīvu kuņģa-zarnu trakta asiņošanu vai peptisko čūlu;
- pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA IV stadija), aknu vai nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- pacientiem ar cerebrovaskulāru vai cita veida aktīvu asiņošanu;
- pacientiem ar asinsrades traucējumiem;
- grūtniecības trešais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kuru sastāvā ietilpst paracetamols, ibuprofēns, acetilsalicilskābe, salicilāti, vai jebkurām citām pretiekaisuma zālēm (NPL), ja vien ārsts nav tā noteicis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šīs zāles paredzētas īstermiņa lietošanai un tās nav ieteicams lietot ilgāk par 3 dienām.

Aknu darbības traucējumi

Paracetamola lietošana lielākās devās nekā noteikts var izraisīt hepatotoksicitāti un pat aknu mazspēju un nāvi. Tāpat pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem vai aknu slimību anamnēzē, vai tiem, kuri ilgstoši lieto ibuprofēnu vai paracetamolu, regulāri jākontrolē aknu funkcijas rādītāji, jo ziņots, ka ibuprofēns nedaudz un īslaicīgi ietekmē aknu enzīmu aktivitāti.

Tāpat ka ar citiem NPL, retos gadījumos ziņots par ibuprofēna lietošanas izraisītām smagām aknu reakcijām, tostarp dzelti un letāliem hepatīta gadījumiem. Ibuprofēna lietošana jāpārtrauc, ja aknu testa rezultāti ir negatīvi vai tie pasliktinās, vai rodas sistēmiskas izpausmes (piem., eozinofilija, izsitumi, utt.). Par abām aktīvajām vielām ziņots, ka tās izraisa hepatotoksicitāti un pat aknu mazspēju, jo sevišķi paracetamols.

Pacientiem, kuri regulāri lieto alkoholu pārmērīgās devās, šīs zāles lietot nevajadzētu.

Pacientiem, kuriem novērojamas aknu darbības pasliktināšanās pazīmes, ieteicama devas samazināšana. Pacientiem, kuriem attīstās smaga aknu mazspēja, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama, paracetamolu lietojot pacientiem ar hronisku nieru slimību. Pacientiem ar mērenu vai smagu nieru mazspēju pastāv neliels paracetamola toksicitātes risks. Taču attiecībā uz šo zāļu sastāvdaļu ibuprofēnu - jābūt piesardzīgiem, uzsākot terapiju ar ibuprofēnu pacientiem ar dehidratāciju. Divi galvenie ibuprofēna metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu, un nieru funkcijas traucējumi var radīt tā uzkrāšanos. Klīniskā nozīme nav zināma. Par NPL ziņots, ka tie izraisa nefrotoksicitāti dažādās formās: intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms un nieru mazspēja. Ibuprofēna izraisītā nieru mazspēja parasti ir atgriezeniska. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, sirds mazspēju, aknu darbības traucējumiem un tiem pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus vai AKE inhibitorus, kā arī gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība, jo nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana var izraisīt nieru funkcijas pasliktināšanos. Šiem pacientiem jālieto pēc iespējas mazākā deva un jāuzrauga nieru funkcijas darbība.

Pacientiem, kuriem attīstās smaga nieru mazspēja, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

AKE inhibitoru vai angiotensīna receptoru antagonistu, pretiekaisuma zāļu un tiazīda grupas diurētisko

Līdzekļu kombinēta lietošana

AKE inhibējošu zāļu (AKE inhibitoru vai angiotensīna receptoru antagonistu), pretiekaisuma zāļu (NPL vai COX-2 inhibitoru) un tiazīda grupas diurētisko līdzekļu vienlaicīga lietošana palielina nieru darbības traucējumu risku. Tas attiecas uz fiksētas kombinācijas zāļu lietošanu, kuras satur vairāk kā vienu no šīs grupas zālēm. Paralēli kombinētai šo zāļu lietošanai jāveic pastiprināta kreatinīna līmeņa serumā uzraudzība, jo īpaši kombinētās terapijas sākumā. Šo trīs grupu zāļu kombinācija jālieto ar piesardzību, jo īpaši gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem, kuriem nepieciešama paracetamola terapija, devas pielāgošana nav nepieciešama. Tiem, kuriem nepieciešamā terapija ir ilgāka par 10 dienām, jākonsultējas ar ārstu, lai nodrošinātu stāvokļa uzraudzību; taču ieteicamās devas samazināšana nav nepieciešama. Tomēr ar ibuprofēna lietošanu jābūt piesardzīgiem, jo šīs zāles nedrīkst lietot pieaugušie, kas vecāki par 65 gadiem, ja vien netiek izvērtētas citas slimības un vienlaicīga kombinēta terapija, jo vecāka gadagājuma pacientiem NPL lietošana biežāk izraisa nevēlamas blakusparādības, īpaši sirds mazspēju, kuņģa-zarnu trakta čūlas un nieru darbības traucējumus.

Hematoloģiskā ietekme

Retos gadījumos ziņots par asins diskraziju. Pacientiem, kuriem noteikta ilgstoša ibuprofēna terapija, jāveic regulāra hematoloģiskā uzraudzība.

Koagulācijas traucējumi

Tāpat kā citi NPL, ibuprofēns var kavēt trombocītu agregāciju. Pierādīts, ka ibuprofēns paildzina asiņošanas laiku (normas robežās) normāliem subjektiem. Ibuprofēnu saturošas zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir koagulācijas traucējumi vai kuri lieto antikoagulantu terapiju, jo pacientiem ar esošiem hemostatiskiem traucējumiem asiņošanas perioda pagarināšanās var būt nozīmīgāka.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Ar NPL lietošanu saista augšējā kuņģa-zarnu trakta čūlas, asiņošanu vai perforāciju. Lielāks risks ir ar lielākām devām un terapijas ilgumu, un biežāk novērojams pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem. Dažiem pacientiem var būt dispepsija, grēmas, slikta dūša, sāpes vēderā vai caureja. Šis risks ir minimāls, ja šīs zāles lieto tikai dažas dienas saskaņā ar norādījumiem.

Pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta asiņošanu vai čūlu anamnēzē ibuprofēnu saturošas zāles jālieto ar piesardzību un vismazākā efektīvā deva iespējami īsāko laiku, jo iespējams slimības paasinājums.

Ibuprofēna klātbūtnes dēļ šīs zāles jālieto ar piesardzību pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta slimību anamnēzē (čūlaino kolītu, Krona slimību), kā arī pacientiem ar porfīriju un vējbakām.

Šo zāļu lietošana jāpārtrauc, ja parādās kādas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas pazīmes.

Vienlaicīga acetilsalicilskābes un NPL lietošana tāpat paaugstina nopietnu kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību risku.

Kardiovaskulārās trombotiskās blakusparādības

Klīniskie pētījumi norāda uz ibuprofēna lietošanas, īpaši lielu devu (2400 mg/dienā) iespējamo saistību ar nelielu paaugstinātu arteriālās trombozes epizožu attīstības risku (piemēram, miokarda infarkta vai insulta iespēju). Kopumā epidemioloģiskie pētījumi nenorāda uz to, ka ibuprofēns mazās devās (piem., ≤1200 mg/dienā) būtu saistāms ar paaugstinātu arteriālo trombožu epizožu attīstības risku.

Pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds slimību (NYHA, II-III funkcionālā klase), diagnosticētu išēmisko sirds slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāru slimību ārstēšanu ar ibuprofēnu var uzsākt tikai rūpīgi apsverot, un jāizvairās no lielu ibuprofēna devu (2400 mg/dienā) lietošanas.

Visi apstākļi rūpīgi jāizsver arī gadījumos, kad ilgtermiņa ārstēšana ir jānozīmē pacientiem ar paaugstinātiem kardiovaskulāro epizožu riska faktoriem (piem., hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu), un īpaši, ja nepieciešamas lielas ibuprofēna devas (2400 mg/dienā).

Šis risks var būt lielāks pacientiem ar kardiovaskulāru slimību vai kardiovaskulāru slimību riska faktoru. Lai samazinātu iespējamo nevēlamu kardiovaskulāru blakusparādību risku pacientiem, kuri lieto NPL, jo īpaši tiem, kuriem ir kardiovaskulāru slimību riska faktori, jālieto mazākā efektīvā deva īsāko iespējamo ārstēšanas laiku.

Nav sistemātisku liecību par to, ka vienlaicīga acetilsalicilskābes lietošana mazina iespējamo smagu kardiovaskulāru blakusparādību paaugstinātu risku, kas saistīts ar NPL lietošanu.

Hipertensija

NPL lietošana var izraisīt hipertensijas sākšanos vai jau esošas hipertensijas pasliktināšanos. Pacientiem, kuri lieto antihipertensīvas zāles kopā ar NPL, var būt traucēta antihipertensīvā atbildes reakcija. Jāievēro piesardzība, nozīmējot NPL pacientiem ar hipertensiju. NPL terapijas sākumā un ar regulāriem intervāliem turpmāk cieši jāuzrauga asinsspiediens.

Sirds mazspēja

Lietojot NPL, daži pacientiem novērota šķidruma aizture un tūska; tādēļ pacientiem ar šķidruma aizturi vai sirds mazspēju jāievēro piesardzība.

Smagas ādas reakcijas

Ļoti retos gadījumos saņemti ziņojumi par smagām ādas reakcijām, ko saista ar NPL lietošanu: tostarp eksfoliatīvo dermatītu, toksisko epidermālo nekrolīzi, Stīvensa–Džonsona sindromu, kas var būt letāls un rasties bez brīdinājuma. Šīs nopietnās nevēlamās blakusparādības ir idiosinkrātiskas un neatkarīgas no devas un lietošanas ilguma. Lietojot ibuprofēnu saturošas zāles, var rasties smagas ādas reakcijas, piemēram, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un nepieciešamību sazināties ar ārstu, tiklīdz parādās ādas izsitumi vai kādu citu paaugstinātas jutības reakciju pirmās pazīmes.

Jau esoša astma

Ibuprofēnu saturošas zāles nedrīkst lietot pacientiem, kuriem acetilsalicilskābes lietošana izraisa astmu, un jālieto ar piesardzību pacientiem ar jau esošu astmu.

Oftalmoloģiskas blakusparādības

Novērotas ar NPL lietošanu saistītas nevēlamas oftalmoloģiskas blakusparādības. Tādēļ pacientiem, kuriem ibuprofēnu saturošu zāļu lietošanas laikā attīstās redzes traucējumi, jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana.

Aseptisks meningīts

Retos gadījumos zāļu, kas satur ibuprofēnu, terapijas laikā pacientiem novērots aseptisks meningīts. Visdrīzāk, bet ne vienmēr, tas varētu rasties pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi un saistaudu slimībām.

Mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem

Izmantojot spēkā esošās analītiskās sistēmas, paracetamola deva neietekmē laboratoros izmeklējumus. Taču ir dažas metodes, saistībā ar kurām ietekme uz laboratoriskajiem izmeklējumiem ir iespējama:

Urīna analīzes

Paracetamols terapeitiskās devās var ietekmēt 5-hidroksi-indol-etiķskābes (5HIAA) noteikšanu, uzrādot kļūdainu rezultātu. Kļūdainos rādījumus var novērst, izvairoties no paracetamola norīšanas vairākas stundas pirms un urīna parauga savākšanas laikā.

Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana

Combogesic var maskēt infekcijas simptomus, kas var aizkavēt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu un tāpēc var pasliktināt infekcijas iznākumu. Tas ir novērots saistībā ar bakteriālu sadzīvē iegūtu pneimoniju un bakteriālām vējbaku komplikācijām. Kad Combogesic lieto ar infekciju saistīta drudža vai sāpju mazināšanai, ieteicams uzraudzīt infekcijas stāvokli. Ārpus stacionāra pacientam jāvērsas pie ārsta, ja simptomi nepāriet vai

pasliktinās.

Tāpat kā citu šīs klases ibuprofēnu saturošu zāļu lietošana, mazinot drudža simptomus, var maskēt infekcijas pazīmes.

Flukloksacilīns

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaikus ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis - HAGMA*) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutaciona deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprofīna noteikšana urīnā.

Īpaša piesardzība

Pievienojot ibuprofēnu saturošas zāles terapijas programmai, pacientiem, kuri ilgstoši lietojuši kortikosteroīdu terapiju, terapija ir jāsamazina lēnām, nevis strauji jāpārtrauc, lai izvairītos no slimības paasināšanās vai virsnieru mazspējas.

Ir daži pierādījumi, ka zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sintēzi, var ietekmēt ovulāciju un negatīvi ietekmēt sievietu auglību. Šī ietekme ir atgriezeniska, pārtraucot lietošanu.

Viena apvalkotā tablete satur 3,81 mg laktozes, kā rezultātā maksimālajā ieteicamajā dienas devā ir 22,86 mg laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) viena devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Novērota šāda paracetamola mijiedarbība ar citām zālēm:

- antikoagulanti (varfarīns) - ja paracetamolu un antikoagulantus lieto ilgstoši, var būt nepieciešama devas samazināšana;
- paracetamola uzsūkšanos pastiprina vielas, kas sekmē kuņģa iztukšošanos, piem., metoklopramīds;
- paracetamola uzsūkšanos samazina vielas, kas kavē kuņģa iztukšošanos, piem., propantelīns, antidepressanti ar antiholīnērgiskām īpašībām un narkotiskie pretsāpju līdzekļi;
- paracetamols var palielināt hloramfenikola koncentrāciju plazmā;
- paracetamola toksicitātes risks var būt augstāks pacientiem, kuri saņem potenciāli hepatotoksiskas zāles vai zāles, kas inducē aknu mikrosomālo enzīmu darbību, tādas kā alkohols un pretkrampju līdzekļi;
- lietojot kopā ar probenecīdu, var būt traucēta paracetamola ekskrēcija un izmainīta plazmas koncentrācija;
- holestiramīns samazina paracetamola uzsūkšanos, ja to lieto stundu pirms vai pēc paracetamola;
- ziņots par smagu hepatotoksicitāti pie paracetamola terapeitiskām devām vai mērenas pārdozēšanas pacientiem, kuri saņem isoniazīdu vienu pašu vai kopā ar citām zālēm tuberkulozes ārstēšanai;
- ziņots par smagu hepatotoksicitāti pēc paracetamola lietošanas pacientiem, kas lietoja zidovudīnu un kotrimoksazolu;
- jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Novērota šāda ibuprofēna mijiedarbība ar citām zālēm:

- antikoagulanti, tostarp varfarīns – ibuprofēns mijiedarbojas ar starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) stabilitāti un var paaugstināt smagas un dažkārt letālas asiņošanas risku, jo īpaši no kuņģa-zarnu trakta. Ibuprofēnu drīkst lietot pacientiem, kuri lieto varfarīnu, tikai tad, ja tas absolūti nepieciešams, un šie pacienti ir cieši jāuzrauga;
- ibuprofēns var samazināt nieru klīrensu un paaugstināt litija koncentrāciju plazmā;
- ibuprofēns var samazināt AKE inhibitoru, bēta blokatoru un diurētisko līdzekļu antihipertensīvo iedarbību un izraisīt natrijurēzi un hiperkaliēmiju pacientiem, kuri lieto šīs zāles;
- ibuprofēns samazina metotreksāta klīrensu;

- ibuprofēns var paaugstināt sirds glikozīdu līmeni plazmā;
- ibuprofēns var paaugstināt kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku, ja to lieto kopā ar kortikosteroīdiem;
- ibuprofēns var paildzināt asiņošanu pacientiem, kurus ārstē ar zidovudīnu;
- ibuprofēns var mijiedarboties arī ar probenecīdu, pretidiabēta zālēm un fenitoīnu;
- ibuprofēns var mijiedarboties arī ar takrolimu, ciklosporīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un hinolonu grupas antibiotikām.

Acetilsalicilskābe

Vienlaicīga ibuprofēna un acetilsalicilskābes lietošana vispārīgi netiek rekomendēta, jo iespējams paaugstināts nevēlamo blakusparādību attīstības risks.

Eksperimentos iegūtie dati liecina, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā ibuprofēns var konkurējoši nomākt nelielu acetilsalicilskābes devu ietekmi uz trombocītu agregāciju. Kaut arī pastāv šaubas par šo datu ekstrapolēšanu uz klīnisko situāciju, nav izslēdzama iespēja, ka ibuprofēna regulāra ilglaicīga lietošana var samazināt nelielu acetilsalicilskābes devu kardioaizsargājošo efektu. Klīniski nozīmīgs efekts ibuprofēna neregulāras lietošanas gadījumā nav paredzams (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Šīs zāles var mijiedarboties ar citām zālēm. Šīs zāles ir:

- varfarīns (zāles, kuras lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos);
- zāles epilepsijas un krampju ārstēšanai;
- hloramfenikols (antibiotikas, ko lieto ausu un acu infekciju ārstēšanai);
- probenecīds (zāles, ko lieto podagras ārstēšanai);
- zidovudīns, zāles, ko lieto HIV (vīruss, kas izraisa AIDS) ārstēšanai;
- zāles tuberkulozes ārstēšanai, piem., isoniazīds;
- acetilsalicilskābe, salicilāti vai citi NPL;
- zāles augsta asinsspiediena vai citu sirds slimību ārstēšanai;
- diurētiskie līdzekļi, kurus sauc arī par ūdens tabletēm;
- litijs (zāles, kuras lieto atsevišķu depresijas veidu ārstēšanai);
- metotreksāts (zāles, kuras lieto artrīta un dažu vēža veidu ārstēšanai);
- kortikosteroīdi, piem., prednizons, kortizons.

Šīs zāles var ietekmēt iepriekšminētās zāles vai ietekmēt to, cik labi šīs zāles iedarbojas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieredzes par šo zāļu lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā. Lai gan trūkst liecības par paracetamola lietošanas izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām grūtniecības laikā, saistībā ar NPL lietošanu cilvēkiem ziņots par iedzimtām patoloģijām.

Ibuprofēnam

Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, Combogesic lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu rezultātā.

Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī ibuprofēns būtu jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

Ja ibuprofēnu lieto sieviete, kura plāno grūtniecību, vai kura ir pirmajā vai otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt iespējami mazākajai un ārstēšanas periodam - iespējami īsākam.

Lietojot ibuprofēnu vairākas dienas sākot no 20. gestācijas nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Ibuprofēna lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu inhibitori var izraisīt auglim:

- kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un plaušu hipertensiju),
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš), kas var progresēt līdz nieru mazspējai, un tādējādi samazināt amnija šķidrums daudzumu,

mātei un auglim grūtniecības beigās:

- pagarināt asins tecēšanas laiku (antiagregācijas efekts, kas var rasties pat pie ļoti mazām devām),
- nomākt dzemdes kontrakcijas, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to ibuprofēna lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Paracetamolam

Liels daudzums datu par grūtniecēm, kas lietoja paracetamolu neliecina ne par anomālijas izraisītu iedarbību, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri in utero pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi. Ja klīniski nepieciešams, paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, taču tas jālieto mazākajā efektīvajā devā iespējami īsā laika un iespējami retāk.

Barošana ar krūti

Paracetamols izdalās mātes pienā, bet tā izdalīšanās apjoms nav klīniski nozīmīgs un pieejamie publicētie dati neliecina par kontrindikācijām barošanai ar krūti.

Ibuprofēns un tā metabolīti nelielos daudzumos izdalās mātes pienā. Nav ziņots par nelabvēlīgu ietekmi zīdaiņiem.

Pamatojoties uz iepriekš minēto, nav nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti, lietojot šīs zāles neilgu laiku rekomendētā devā.

Fertilitāte

Šo zāļu lietošana var atstāt iespaidu uz sieviešu fertilitāti un nav ieteicama sievietēm, kuras mēģina ieņemt bērnu. Sievietēm, kurām ir grūtniecība ieņemt bērnu vai kuras tiek izmeklētas neauglības dēļ, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot iekārtas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskie pētījumi ar šīm zālēm nav uzrādījuši nekādas citas blakusparādības kā vien tās, kas attiecas atsevišķi uz paracetamolu un atsevišķi uz ibuprofēnu.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas, lietojot šādu biežuma iedalījumu:

1. ļoti bieži ($\geq 1/10$);
2. bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
3. retāk ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);
4. reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
5. ļoti reti ($< 1/10\ 000$)
6. nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk: samazināta hemoglobīna koncentrācija un hematokrīts. Lai gan saistība nav noskaidrota, ziņots par asiņošanas epizodēm (piem., deguna asiņošanu, menorāģiju) terapijas laikā ar šīm zālēm.
---	---

	<p>Ļoti reti: pēc paracetamola lietošanas ziņots par hematopoētiskiem traucējumiem (agranulocitozi, anēmiju, aplastisko anēmiju, hemolītisko anēmiju, leukopēniju, neitropēniju, pancitopēniju un trombocitopēniju ar vai bez purpuras), kuriem var nebūt cēloņsakarība ar šīm zālēm.</p>
Sirds funkcijas traucējumi	<p>Bieži: tūska, šķidrums aizture; šķidrums aizture parasti nekavējoties reaģē uz zāļu lietošanas pārtraukšanu.</p> <p>Ļoti reti: ziņots par sirdsklauvēm; tahikardiju; aritmiju un citiem sirds ritma traucējumiem. Saistībā ar NPL lietošanu ziņots par hipertensiju un sirds mazspēju.</p>
Ausu un labirinta bojājumi	<p>Ļoti reti: vertigo.</p> <p>Bieži: troksnis ausīs (zālēm, kuras satur ibuprofēnu)</p>
Acu bojājumi	<p>Retāk: ziņots par ambliopiju (neskaidra un/vai pasliktināta redze, skotoma un/vai izmainīta krāsu uztvere), kas parasti ir atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas. Pacienti, kuriem ir sūdzības par acu bojājumiem, jāveic oftalmoloģiskā pārbaude, kas ietver centrālo redzes lauku.</p>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<p>Bieži: sāpes vēderā, caureja, dispepsija, slikta dūša, diskomforta sajūta vēderā un vemšana</p> <p>Retāk: gāzu uzkrāšanās un aizcietējumi, peptiskā čūla, kuņģa-zarnu trakta perforāciju vai asiņošana ar melēnas un hematēmēzes simptomiem, dažkārt letāliem, jo īpaši gados vecākiem pacientiem. Pēc lietošanas ziņots par čūlainu stomatītu, čūlainā kolīta un Krona slimības paasināšanos. Retāk novērots gastrīts un ziņots par pankreatītu.</p>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<p>Ļoti reti: nogurums un savārgums.</p>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<p>Ļoti reti: aknu darbības traucējumi, hepatīts un dzelte. Paracetamola pārdozēšana var izraisīt akūtu aknu mazspēju, aknu mazspēju, aknu nekrozi un aknu bojājumus.</p>
Imūnās sistēmas traucējumi	<p>Ļoti reti: ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp izsitumiem uz ādas un krustenisko jutību ar simpatomimētiskiem līdzekļiem.</p> <p>Retāk: ziņots par citām alergiskām reakcijām, bet cēloņsakarība nav noteikta: serumslimība, sarkanās vilkēdes sindroms, Henoha- Šēnleina vaskulīts, angioedēma.</p>
Izmeklējumi	<p>Bieži: lietojot paracetamolu, palielināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis un patoloģiskas aknu darbības analīzes.</p> <p>Palielināta kreatinīna un urīnskābes koncentrācija asinīs.</p> <p>Retāk: palielināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, palielināts alkalīna fosfatāzes līmenis asinīs, palielināts kreatīnfosfokināzes līmenis. Samazināts hemoglobīna līmenis un palielināts trombocītu skaits.</p>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<p>Ļoti reti: metabolās acidozes gadījumā cēloņsakarība nav skaidra, jo tika lietots vairāk par vienām zālēm. Par metabolo acidozi ziņots pēc 75 g paracetamola, 1,95 g acetilsalicilskābes un neliela daudzuma mājas tīrīšanas šķidrums norīšanas. Pacientam anamnēzē bijuši krampji, kas saskaņā ar autoru ziņojumu varēja veicināt metabolai acidozei raksturīgo laktāta līmeņa palielināšanos.</p> <p>Ar vielmaiņu saistītās blakusparādības ietver hipokaliēmiju. Ziņots par ar vielmaiņu saistītām blakusparādībām, tostarp, metabolo acidozi, pēc smagas acetaminofēna pārdozēšanas.</p> <p>Retāk: ginekomastija, hipoglikēmiska reakcija.</p>
Nervu sistēmas traucējumi	<p>Bieži: reibonis, galvassāpes, nervozitāte.</p> <p>Retāk: depresija, bezmiegs, apjukums, emocionāla labilitāte, miegainība, aseptiskais meningīts ar drudzi un komu.</p> <p>Reti: parestēzija, halucinācijas, murgi.</p> <p>Ļoti reti: paradoksāla stimulācija, optiskais neiīts, psihomotori traucējumi, ekstrapiramidāli simptomi, trīce un krampji.</p>

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<p>Retāk: urīna aizture.</p> <p>Ļoti reti: dažādu formu nefrotoksicitāte, tostarp intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms, akūta un hroniska nieru mazspēja.</p> <p>Visbiežāk nevēlamās nieru blakusparādības novēro pēc pārdozēšanas, hroniskas nepareizas lietošanas (nereti kopā ar vairākiem analgētiskiem līdzekļiem) vai saistībā ar paracetamola izraisītu hepatotoksicitāti.</p> <p>Akūta tubulāra nekroze parasti parādās saistībā ar aknu mazspēju, taču retos gadījumos novērota atsevišķi. Ar hronisku paracetamola lietošanu saistīta arī iespējamā nieru šūnu karcinomas riska palielināšanās.</p> <p>Viena gadījuma kontrolēts pētījums pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā liecināja par to, ka ilgtermiņa paracetamola lietošana var būtiski palielināt nieru slimības beigu stadijas risku pacientiem, kuri lieto vairāk par 1 000 mg dienā.</p>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	<p>Retāk: sabiezināts elpošanas sistēmas sekrēts.</p> <p>Ļoti reti: elpošanas sistēmas blakusparādības, tostarp: astma, astmas paasinājums, bronhospazmas un dispnoja.</p>
Ādas un zemādas audu bojājumi	<p>Bieži: izsitumi (tostarp makulopapulāri izsitumi), nieze.</p> <p>Ļoti reti: hiperhidroze, purpura un fotosensitivitāte. Ļoti retos gadījumos ziņots par nopietnām ādas reakcijām, piem., eksfoliatīvu dermatozu un bullozām reakcijām, tostarp <i>erythema multiforme</i>, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi.</p> <p>Nav zināmi: zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms). Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP).</p>

Klīniskie pētījumi norāda uz ibuprofēna lietošanas, īpaši lielu devu (2400 mg/dienā) iespējamo saistību ar nelielu paaugstinātu arteriālās trombozes epizožu attīstības risku (piemēram, miokarda infarkta vai insulta iespēju).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paracetamols

Paracetamola pārdozēšana var izraisīt aknu bojājumu un pat mazspēju. Paracetamola pārdozēšanas simptomi pirmajās 24 stundās ir bālums, slikta dūša, vemšana, ēstgribas zudums un sāpes vēderā. Aknu bojājuma simptomi var parādīties 12 līdz 48 stundas pēc zāļu lietošanas. Var būt glikozes metabolisma traucējumi un metaboliska acidoze. Smagas saindēšanas gadījumā aknu mazspēja var progresēt līdz encefalopātijai, komai un nāvei. Akūta nieru mazspēja ar akūtu kanāliņu nekrozi var veidoties arī bez smaga aknu bojājuma. Ir ziņots par sirds aritmijas gadījumiem. Aknu bojājums iespējams pieaugušajiem, kas iedzēruši 10 g vai vairāk paracetamola toksisko metabolītu pārmērīga daudzuma dēļ.

Ibuprofēns

Pārdozēšanas simptomi var būt slikta dūša, sāpes vēderā un vemšana, reibonis, krampji un retos gadījumos samaņas zudums. Klīniskās ibuprofēna pārdozēšanas pazīmes ir centrālās nervu sistēmas darbības un elpošanas sistēmas nomākums. Nopietnas saindēšanās gadījumā var rasties metaboliskā acidoze.

Terapija

Paracetamols

Nekavējoša terapija paracetamola pārdozēšanas gadījumā ir ļoti nozīmīga, neskatoties uz agrīnu simptomu trūkumu, ņemot vērā iespējamo aknu bojājumu risku, kas parādās pēc dažu stundu vai pat dienu aizkavēšanās. Neatliekama medicīniskā palīdzība ir nepieciešama ikvienam pacientam, kurš lietojis 7,5 g paracetamola vai

vairāk iepriekšējo 4 stundu laikā. Jāapsver kuņģa skalošanas nepieciešamība. Pēc iespējas ātrāk jāuzsāk specifisku antidotu, tādu kā acetilcisteīns (intravenozi) vai metionīns (iekšķīgi), lietošana, lai nepieļautu aknu bojājumus.

Acetilcisteīns ir visefektīvākais, ja to izmanto pirmo 8 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas, un šī iedarbība pakāpeniski samazinās 8 līdz 16 stundu laikā. Tika uzskatīts, ka terapijas sākšana vairāk nekā pēc 15 stundām kopš pārdozēšanas nedod pozitīvu ieguvumu un iespējams var paasināt aknu encefalopātijas risku.

Tomēr pierādīts, ka vēlīna šo zāļu administrēšana ir droša. Pētījumi ar pacientiem, kuri tika ārstēti līdz pat 36 stundām pēc pārdozēšanas, liecina par to, ka labvēlīgu ietekmi var panākt arī pēc 15 stundām. Turklāt pierādīts, ka intravenoza acetilcisteīna ievadīšana pacientiem, kuriem jau bija attīstījusies fulminanta aknu mazspēja, samazina saslimstību un mirstību.

Sākuma devu 150 mg/kg acetilcisteīna un 200 ml 5% glikozi ievada intravenozi 15 minūšu laikā, kam seko i.v. infūzija 50 mg/kg un 500 ml 5% glikozes, ko ievada 4 stundu laikā, un tad 100 mg/kg un 1 l 5% glikozes, ko ievada 16 stundu laikā. I.v. šķidrums bērniem ir jāpielāgo.

Metionīnu lieto orāli - 2,5 g ik pēc 4 stundām līdz pat 10g. Metionīna terapija ir jāuzsāk 10 stundu laikā pēc paracetamola lietošanas, pretējā gadījumā tas nebūs efektīvs un var paasināt aknu bojājumu.

Smagu simptomu pazīmes var nebūt manāmas līdz pat 4 līdz 5 stundām pēc pārdozēšanas, tādēļ pacienti cieši jānovēro ilgāku laika periodu.

Ibuprofēns

Akūtas pārdozēšanas gadījumā kuņģis ir jāiztukšo ar vemšanas vai skalošanas palīdzību, lai gan visticamāk zāļu tur nebūs, ja pēc to lietošanas pagājusi vairāk kā stunda. Ņemot vērā to, ka zāles ir skābe un tās izdalās ar urīnu, teorētiski palīdzēt var sārms un diurēzes izraisīšana. Papildus balstterapijai aktivētas ogles iekšķīga lietošana var palīdzēt samazināt ibuprofēna tablešu uzsūkšanos un atkārtotu uzsūkšanos.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ kods: N02BE51 – paracetamols, kombinācijas, izņemot psiholeptiskos līdzekļus.

Darbības mehānisms

Lai gan precīza paracetamola analgētiskās iedarbības norises vieta un mehānisms nav zināmi, šķiet tas rada pretsāpju iedarbību, paaugstinot sāpju sliekšni. Iespējamais darbības mehānisms var ietvert slāpekļa oksīda pārejas nomākumu ar pastarpinātu ar dažādiem neiroreceptoriem, tostarp N-metil-D-aspartātu un P vielu.

Ibuprofēns ir propionskābes atvasinājums ar pretiekaisuma, pretsāpju un pretdrudža iedarbība. Šo zāļu terapeitiskā iedarbība, tāpat kā NPL, izriet no spējas inhibēt ciklooksigenāzes enzīmus, kas veicina prostaglandīnu sintēzes samazināšanos.

Eksperimentālie dati ļauj domāt, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā ibuprofēns varētu konkurēt ar acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju. Vairāki farmakodinamikas pētījumi norāda uz to, ka 8 h pirms vai 30 min pēc tūlītējas darbības acetilsalicilskābes (81 mg) lietošanas vienreizējas devas veidā lietoja 400 mg ibuprofēna, novēroja samazinātu acetilsalicilskābes efektu uz trombocītu veidošanos vai trombocītu agregāciju. Kaut arī pastāv šaubas par šo datu ekstrapolēšanu uz klīnisko situāciju, nav izslēdzama iespēja, ka ibuprofēna regulāra ilglaicīga lietošana var samazināt nelielu acetilsalicilskābes devu kardioaizsargājošo efektu. Klīniski nozīmīgs efekts ibuprofēna neregulāras lietošanas gadījumā nav paredzams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Klīniskie pētījumi

Tika veikti randomizēti, dubultakli pētījumi ar šo kombināciju, izmantojot akūtas zobu sāpes kā pēcooperācijas sāpju modeli. Pētījumi pierādīja, ka:

- 48 stundu laikā zālēm Combogesic ir ātrāka iedarbība nekā katrai no abām aktīvajām vielām atsevišķi, un tās nodrošināja pārāku pretsāpju efektu nekā tāda pati paracetamola ($p=0,007$ miera stāvoklī, $p=0,006$ darbībā) un ibuprofēna ($p=0,003$ miera stāvoklī, $p=0,007$ darbībā) dienas deva.
- Izvērtējot visas trīs devas (puse tabletes vai viena tablete, vai divas tabletes), tās izrādījās efektīvas salīdzinājuma ar placebo ($p=0,004-0,002$), un lielākajai devai [divas tabletes] bija lielākā atbildes reakcija (50%), zemākie maksimālie sāpju intensitātes (VAS) rādītāji, ilgākais laiks līdz glābšanas zālēm un mazākais procentuālais pacientu skaits, kuriem bija nepieciešamas glābšanas zāles. Visi šie rādītāji būtiski atšķīrās no placebo ($p<0,05$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Gan paracetamols, gan ibuprofēns viegli uzsūcās no kuņģa-zarnu trakta, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 10 līdz 60 minūtes pēc zāļu perorālas lietošanas. Gan paracetamola, gan ibuprofēna, kas lietoti kombinācijā, uzsūkšanās ātrums ir nedaudz aizkavēts, ja tiek lietots pēc maltītes.

Izkliede

Tāpat kā ikvienas zāles, kuras satur paracetamolu, šīs zāles tiek izkliedētas vairumā ķermeņa audu. Ibuprofēna piesaiste plazmas olbaltumvielām ir augsta (aptuveni 90-99%).

Biotransformācija

Paracetamols tiek plaši metabolizēts aknās un izvadīts urīnā, galvenokārt neaktīvu glikuronīdu un sulfāta konjugātu formā. Mazāk kā 5% tiek izvadīti neizmainītā formā. Paracetamola metabolīti ietver otršķirīgu hidroksilētu starpproduktu, kam ir hepatoksiska iedarbība. Šis aktīvais starpmetabolīts tiek atindēts ar glutathionīnu, taču tas var uzkrāties pēc paracetamola pārdozēšanas, un, ja to neārstē, tas var izraisīt smagus un pat neatgriezeniskus aknu bojājumus.

Priekšlaicīgi dzimušiem bērniem, jaundzimušajiem un jauniem bērniem paracetamols metabolizējas atšķirīgi, galvenokārt sulfātu konjugācijas formā.

Ibuprofēns tiek plaši metabolizēts aknās līdz neaktīviem metabolītiem, galvenokārt glikuronidācijas veidā.

Paracetamola un ibuprofēna metabolizācijas veids ir atšķirīgs, tādēļ nevajadzētu būt tādu zāļu mijiedarbībai, vienas no kurām metabolisms ietekmē otras metabolismu. Formālā pētījumā, kurā tika izmantoti cilvēka aknu enzīmi, lai izpētītu šādu iespēju, neizdevās atklāt jebkādu iespējamu zāļu mijiedarbību metabolizācijas veidā. Citā pētījumā tika pētīta ibuprofēna ietekme uz paracetamola oksidatīvo metabolismu veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā. Pētījuma rezultāti uzrādīja, ka ibuprofēns neizmainīja to paracetamola daudzumu, kas piedalās oksidatīvajā metabolismā, jo paracetamola un tā metabolītu (glutathion-, merkapturāt-, cisteīn-, glikuronid- un sulfāt-paracetamola) daudzums bija līdzīgs tam, kā lietojot paracetamolu vienu pašu vai kopā ar ibuprofēnu (kā fiksētu kombināciju Combogesic). Šis pētījums kļiedē jebkādu papildus aknu bojājumu risku iespējamību no hepatotoksiska metabolīta, NAPQI, no paracetamola, jo to lieto kopā ar ibuprofēnu.

Eliminācija

Paracetamola eliminācijas pusperiods ir robežās no 1 līdz 3 stundām.

Pēc metabolisma aknās neaktīvie metabolīti un neliels daudzums neizmainīta ibuprofēna tiek strauji un pilnībā izvadīti no organisma caur nierēm, 95% no lietotās devas izvadās ar urīnu četru stundu laikā pēc lietošanas. Ibuprofēna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Farmakokinētiskā saistība

Speciāls pētījums, lai izmeklētu iespējamo paracetamola ietekmi uz ibuprofēna klīrensu plazmā un otrādi, neuzrādīja nekādu zāļu mijiedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ibuprofēna un paracetamola toksicitātes drošuma profils noteikts tikai pētījumos ar dzīvniekiem. Nav jaunu preklīniski nozīmīgu datu, kas papildinātu datus, kas jau iekļauti zāļu aprakstā.

Standartpētījumi, izmantojot šobrīd spēkā esošos standartus toksiskas ietekmes uz reproduktivitāti un attīstību vērtēšanai, nav pieejami.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete

Preželatinēta kukurūzas ciete

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrijs kroskarmeloze

Magnija stearāts

Opadry balts OY-LS-58900, kas satur:

- HPMC 2910/hipromelozī 15cP (E464)
- laktozes monohidrātu
- titāna dioksīdu (E171)
- makrogolu/PEG -4000
- nātrijs citrāta dihidrātu (E331)
- talku

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrā iepakojumā ir 8, 10, 16, 20, 24, 30 vai 32 apvalkotās tabletes, kas iepakotas 250 µm PVH plēves/25µm alumīnija folijas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizmantotās zāles vai atkritumi jālikvidē atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Swixx Biopharma Kft.

Árpád fejedelem útja 26-28
1023 Budapest
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

15-0014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 27. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2023