CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Excedrin MigraStop, 250 mg + 250 mg + 65 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg kwasu acetylosalicylowego, 250 mg paracetamolu oraz 65 mg kofeiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, podłużne tabletki powlekane z literą E wytłoczoną na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie bólu głowy oraz napadów migreny z aurą lub bez aury.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli (w wieku powyżej 18 lat)

Ból głowy:

Zazwyczaj zalecaną dawką jest 1 tabletka. Drugą tabletkę można przyjąć po upływie 4-6 godzin od zażycia pierwszej. W przypadku bardziej nasilonego bólu głowy można przyjąć jednorazowo 2 tabletki. W razie konieczności można przyjąć kolejne 2 tabletki po upływie 4 – 6 godzin.

Excedrin MigraStop jest przeznaczony do doraźnego stosowania, maksymalnie do 4 dni w bólu głowy.

Migrena

Po wystąpieniu objawów należy przyjąć dwie tabletki. W razie konieczności można przyjąć kolejne 2 tabletki po upływie 4-6 godzin.

Excedrin MigraStop jest przeznaczony do doraźnego stosowania maksymalnie do 3 dni w migrenie.

Zarówno w przypadku bólu głowy jak i migreny nie należy stosować więcej niż 6 tabletek na dobę. Produkt nie powinien być stosowany przez dłuższy okres lub w większych dawkach bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Lek każdorazowo należy popić szklanką wody.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)
Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Excedrin MigraStop u dzieci i młodzieży. Dlatego też nie zaleca się stosowania go u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)
Zgodnie z ogólnymi zaleceniami medycznymi, u osób w podeszłym wieku (zwłaszcza o małej masie ciała) należy stosować produkt leczniczy ze szczególną ostrożnością.

Osoby z niewydolnością nerek lub wątroby
Nie badano wpływu niewydolności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Excedrin MigraStop. Ze względu na mechanizm działania paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego przyjmowanie produktu leczniczego Excedrin MigraStop może nasilić niewydolność wątroby lub nerek.
W związku z tym produkt Excedrin MigraStop MigraStop jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i wątroby (patrz część 4.3) i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek lub wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, paracetamol, kofeinę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz pkt 6.1). U pacjentów, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak diklofenak czy ibuprofen, powoduje napady astmy, pokrzywkę lub ostre zapalenie błony śluzowej nosa.
- Czynny wrzód żołądka lub jelit, krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego oraz u pacjentów ze zdiagnozowanym owrzodzeniem żołądka i jelit.
- Hemofilia lub inne skazy krwotoczne.
- Ciężka niewydolność nerek lub wątroby
- Ciężka niewydolność serca
- Przyjmowanie metotreksatu w dawce większej niż 15 mg na tydzień (patrz pkt 4.5)
- Trzeci trymestr ciąży (patrz pkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

- Nie należy zażywać produktu Excedrin MigraStop razem z innymi preparatami zawierającymi paracetamol lub kwas acetylosalicylowy
- U pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano migreny, jak również u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale przebiegającą z nietypowymi objawami, przed zastosowaniem leczenia należy zachować szczególną ostrożność, aby wykluczyć inne możliwe ciężkie schorzenia neurologiczne (podobnie jak w przypadku, gdy stosowane jest inne leczenie ostrej migreny)
- Produkt leczniczy Excedrin MigraStop nie powinien być stosowany przez pacjentów, u których w ponad 20% napadom migreny towarzyszą wymioty oraz pacjentów, u których w ponad 50% napadów migreny wymagane jest pozostanie w łóżku.

- Jeżeli zażycie pierwszej dawki 2 tabletek produktu Excedrin MigraStop nie przyniosło pacjentowi ulgi w migrenie, powinien on skonsultować się z lekarzem.
- Produkt Excedrin MigraStop nie powinien być stosowany u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 3 miesięcy występowały bóle głowy przez więcej niż 10 dni w miesiącu. U takich pacjentów zachodzi podejrzenie występowania bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków. W takim przypadku należy przerwać stosowanie produktu. Dodatkowo tacy pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem, w celu uzyskania pomocy medycznej.
- Produkt Excedrin MigraStop powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów, u których istnieje ryzyko odwodnienia organizmu (np. podczas choroby, biegunki, przed lub po zabiegu chirurgicznym)
- Ze względu na właściwości farmakodynamiczne, Excedrin MigraStop może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe infekcji.

Ze względu na obecność kwasu acetylosalicylowego:

- Podczas stosowania leku Excedrin MigraStop należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze skazą moczanową, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, odwodnieniem, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej lub cukrzycą.
- Produkt Excedrin MigraStop może zwiększać skłonność do krwawień podczas i po zabiegach chirurgicznych (także drobnych np. ekstrakcja zęba) ze względu na właściwości kwasu acetylosalicylowego, który hamuje agregację płytek krwi
- Tabletki powlekane Excedrin MigraStop bez nadzoru lekarza nie powinny być stosowane jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi lub innymi lekami hamującymi agregację płytek krwi. Pacjenci z zaburzeniami hemostazy powinni być stale obserwowani. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku krwotoku macicznego i podczas krwawienia miesięcznego.
- Należy niezwłocznie zaprzestać stosowania produktu Excedrin MigraStop w przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzeń. Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja, które mogą okazać się śmiertelne, zostały zaobserwowane podczas stosowania wszystkich NLPZ i mogą wystąpić na każdym etapie leczenia i być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub nie, bądź u pacjentów z wcześniejszymi dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi. Poważniejsze konsekwencje mogą wystąpić u osób starszych. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego może być nasilone przez alkohol, kortykosteroidy oraz leki z grupy NLPZ (patrz pkt 4.5).
- Produkt Excedrin MigraStop może wywołać skurcz oskrzeli i spowodować zaostrzenie astmy (tzw. nietolerancja na leki przeciwbólowe, astma aspirynowa) lub wywołać inne reakcje nadwrażliwości. Czynnikami ryzyka są: astma oskrzelowa, sezonowy katar sienny, polipy w nosie, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub przewlekłe zakażenie układu oddechowego (zwłaszcza skojarzone z objawami przypominającymi katar sienny). Dotyczy to również pacjentów, u których występują reakcje alergiczne (takie jak pokrzywka, świąd lub skórne odczyny alergiczne) na inne substancje. W przypadku takich pacjentów zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania produktu Excedrin MigraStop (gotowość do udzielenia pierwszej pomocy).
- Produktu Excedrin MigraStop nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, jeżeli nie jest to szczególnie zalecane, ponieważ możliwy jest związek pomiędzy kwasem acetylosalicylowym a występowaniem zespołu Reye'a u dzieci i młodzieży. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która powoduje zmiany w mózgu i wątrobie i może być śmiertelna.

- Kwas acetylosalicylowy może wpływać na wyniki badań czynności tarczycy z powodu fałszywie zmniejszonego stężenia lewotyroksyny (T_4) lub trijodotyroniny (T_3) (patrz pkt 4.5).

Ze względu na obecność paracetamolu:

- Nie należy przyjmować produktu Excedrin MigraStop równocześnie z innymi produktami zawierającymi paracetamol.
- Należy zachować ostrożność podczas podawania tabletek powlekanych Excedrin MigraStop pacjentom
  z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także pacjentom uzależnionym od alkoholu.
- Toksyczność paracetamolu może zwiększać się, gdy pacjent przyjmuje inne leki o potencjalnie hepatotoksycznym działaniu lub przyjmuje produkty lecznicze indukujące enzymy mikrosomalne wątroby (np. ryfampicyna, izoniazyd, chloramfenikol, leki nasenne i przeciwpadaczkowe, takie jak fenobarbital, fenytoiny, karbamazepina). Pacjenci którzy są uzależnieni od alkoholu znajdują się w szczególnej grupie ryzyka uszkodzenia wątroby.

Ze względu na obecność kofeiny:

- Produkt Excedrin MigraStop powinien być stosowany ostrożnie przez osoby z dną moczanową, nadczynnością tarczycy lub arytmią.
- Podczas przyjmowania produktu, pacjenci powinni ograniczyć spożycie produktów zawierających kofeinę, gdyż jej nadmiar może powodować nerwowość, drażliwość, bezsenność i niekiedy gwałtowne przyspieszenie tętna.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje poszczególnych składników produktu leczniczego Excedrin MigraStop z innymi lekami i substancjami są dobrze znane i nie ma podstaw do stwierdzenia, że mogą ulec zmianie wskutek ich skojarzonego stosowania. Nie stwierdzono zagrożeń bezpieczeństwa wynikających z interakcji kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu.

Kwas acetylosalicylowy

Substancja z jaką kwas acetylosalicylowy może oddziaływać	*Możliwy wynik interakcji*
Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na synergiczne działanie kwasu acetylosalicylowego i innych leków z grupy NLPZ. Jeżeli konieczne jest zastosowanie innego leku z grupy NLPZ, należy rozważyć podanie środków chroniących żołądek w celu ochrony przed uszkodzeniem układu pokarmowego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz innych leków z grupy NLPZ nie jest zalecane (patrz pkt 4.4).
Kortykosteroidy	Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na synergiczne działanie kwasu acetylosalicylowego i kortykosteroidów. Podczas stosowania kortykosteroidów oraz kwasu acetylosalicylowego należy rozważyć podanie leków działających osłonowo na układ pokarmowy (zwłaszcza osobom starszym).

	Dlatego też jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz kortykosteroidów nie jest zalecane (patrz pkt 4.4).
Doustne środki przeciwzakrzepowe (np. z grupy pochodnych kumaryny)	Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie doustnych środków przeciwzakrzepowych. Należy wykonać oznaczenie czasu krwawienia a także oznaczyć czas protrombinowy. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane (patrz pkt 4.4).
Leki trombolityczne	Jednoczesne stosowanie leków trombolitycznych i kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień. Szczególnie u pacjentów z rozległym wylewem krwi do mózgu nie należy rozpoczynać leczenia kwasem acetylosalicylowym wcześniej niż 24 godziny od zakończenia podawania alteplazy. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz leków trombolitycznych nie jest zalecane (patrz pkt 4.4).
Heparyna	Jednoczesne stosowanie heparyny i kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień. Należy wykonać oznaczenie czasu krwawienia. Jednoczesne stosowanie heparyny i kwasu acetylosalicylowego nie jest wskazane (patrz pkt 4.4).
Inhibitory agregacji płytek krwi (tyklopidyna, klopridogrel, cylostazol)	Jednoczesne stosowanie inhibitorów agregacji płytek krwi i kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień. Należy wykonać oznaczenie czasu krzepnięcia krwi. Jednoczesne stosowanie inhibitorów agregacji płytek i kwasu acetylosalicylowego nie jest wskazane (patrz pkt 4.4).
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	Jednoczesne przyjmowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może mieć wpływ na koagulację i czynność płytek krwi, co w rezultacie może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień, a w szczególności krwawień z przewodu pokarmowego. Jednoczesne stosowanie selektywnych inhibitorów wtórnego wychwytu serotoniny i kwasu acetylosalicylowego nie jest wskazane.
Fenytoina	Kwas acetylosalicylowy zwiększa ilość fenytoiny w surowicy krwi. Należy ściśle kontrolować stężenie fenytoiny w surowicy krwi.
Walproinian	Kwas acetylosalicylowy hamuje metabolizm walproinianu przez co zwiększa jego toksyczność. Należy ściśle kontrolować stężenie walproinianu.
Antagoniści aldosteronu (spironolakton, kanrenon)	Kwas acetylosalicylowy może osłabiać aktywność antagonistów aldosteronu ze względu na zmniejszenie wydzielania sodu do moczu. Należy kontrolować ciśnienie krwi.
Diuretyki pętlowe (np. furosemid)	Kwas acetylosalicylowy może osłabiać działanie diuretyków pętlowych ze względu na konkurencyjność i hamowanie prostaglandyn oddziałujących na układ moczowy. Leki z grupy NLPZ mogą wywoływać ciężką niewydolność nerek zwłaszcza u odwodnionych pacjentów. W przypadku jednoczesnego podawania diuretyków pętlowych i kwasu acetylosalicylowego należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta,

	kontrolować pracę nerek i ciśnienie tętnicze krwi (zwłaszcza na początku leczenia).
Leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, antagoniści kanału wapniowego).	Kwas acetylosalicylowy może zmniejszać działanie leków przeciwnadciśnieniowych ze względu na konkurencyjność i hamowanie prostaglandyn oddziałujących na układ moczowy. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i leków przeciwnadciśnieniowych może prowadzić do ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów odwodnionych. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, pracę nerek, zwłaszcza na początku leczenia oraz dbanie o regularne nawadnianie pacjenta. W przypadku stosowania werapamilu należy także kontrolować czas krwawienia.
Leki urykozuryczne (leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego) (probenecyd, sulfinpirazon)	Kwas acetylosalicylowy osłabia działanie leków urykozurycznych ze względu na zahamowanie przez niego resorpcji kanalikowej prowadzącej do dużego stężenia kwasu acetylosalicylowego w osoczu.
Metotreksat ≤15 mg/tydzień	Kwas acetylosalicylowy, jak inne leki z grupy NLPZ zmniejsza sekrecję kanalikową metotreksatu zwiększając jego stężenie w osoczu, a co za tym idzie także jego toksyczność. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ przez pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu (patrz pkt 4.3). Należy rozważyć ryzyko wynikające z jednoczesnego przyjmowania metotreksatu i leków z grupy NLPZ także u pacjentów przyjmujących małe dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Jeżeli konieczne jest jednoczesne leczenie metotreksatem i lekami z grupy NLPZ, należy wykonać badania morfologii krwi i kontrolować czynność wątroby i nerek (zwłaszcza podczas pierwszych dni leczenia).
sulfonylomocznik i insulina	Kwas acetylosalicylowy nasila działanie hipoglikemizujące sulfonylomocznika i insuliny, dlatego przed rozpoczęciem leczenia dużymi dawkami salicylanów należy rozważyć zmniejszenie dawki leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi. Przez cały czas należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.
Alkohol	Picie alkoholu przy jednoczesnym przyjmowaniu kwasu acetylosalicylowego nasila ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, dlatego należy unikać picia alkoholu podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym.

Paracetamol

Substancja z jaką paracetamol może oddziaływać	*Możliwy wynik interakcji*
Substancje pobudzające enzymy wątrobowe lub substancje	Jednoczesne stosowanie paracetamolu i substancji pobudzających enzymy wątrobowe lub substancji potencjalnie hepatotoksycznych może prowadzić do wzrostu toksyczności paracetamolu a w konsekwencji do uszkodzenia

potencjalnie hepatotoksyczne (alkohol, ryfampicyna, izoniazyd, leki nasenne i leki przeciwpadaczkowe w tym fenobarbital, fenytoina, karbamazepina)	wątroby, nawet jeżeli paracetamol jest przyjmowany w zalecanych bezpiecznych dawkach,dlatego też należy kontrolować czynność wątroby (patrz pkt 4.4). Jednoczesne stosowanie paracetamolu i ww substancji nie jest zalecane.
Chloramfenikol	Paracetamol może zwiększać stężenie chloramfenikolu w osoczu. Jednoczesne stosowanie tych leków nie jest zalecane.
Zydowudyna	Jednoczesne stosowanie zydowudyny z paracetamolem może powodować zwiększenie ryzyka rozwoju neutropenii. Dlatego wykonać badanie morfologii krwi. Jednoczesne stosowanie zydowutywny i paracetamolu nie jest zalecane, o ile nie jest kontrolowane przez lekarza.
Probenecyd	Probenecyd zmniejsza klirens paracetamolu, dlatego podczas jednoczesnego stosowania tych substancji czynnych należy zmniejszyć dawkę paracetamolu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu i paracetamolu.
Doustne środki przeciwzakrzepowe	Wielokrotne przyjmowanie paracetamolu przez dłużej niż jeden tydzień zwiększa działanie doustnych środków przeciwzakrzepowych. Sporadyczne przyjmowanie paracetamolu nie wywołuje znaczącego działania.
Propantelina lub inne substancje opóźniające opróżnianie żołądka	Substancje te opóźniają wchłanianie paracetamolu, co powoduje opóźnienie i zmniejszenie działania przeciwbólowego.
Metoklopramid lub inne substancje przyspieszające opróżnianie żołądka	Substancje te przyspieszają wchłanianie paracetamolu, a co za tym idzie zwiększenie skuteczności i szybsze pojawianie się działania przeciwbólowego paracetamolu.
Cholestyramina	Cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu. W celu osiągnięcia maksymalnego działania przeciwbólowego nie należy podawać jej wcześniej niż po upływie 1 godziny od przyjęcia paracetamolu

Kofeina

Substancja z jaką kofeina może oddziaływać	*Możliwy wynik interakcji*
Leki o działaniu nasennym (benzodiazepiny, barbiturany, leki przeciwhistaminowe)	Kofeina może zmniejszać działanie nasenne lub wykazywać działanie antagonistyczne wobec przeciwdrgawkowych właściwości barbituranów. Jednoczesne stosowanie leków o działaniu nasennym i kofeiny jest niewskazane. Jeżeli jednak zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania tych leków, najlepiej zażywać je rano.
Lit	Odstawienie kofeiny zwiększa stężenie litu w surowicy, ponieważ kofeina może zwiększać klirens litu. W przypadku odstawienia kofeiny należy rozważyć zmniejszenie dawki

	litu. Jednoczesne stosowanie litu i kofeiny nie jest wskazane.
Disulfiram	Pacjenci uzależnieni od alkoholu leczeni za pomocą disulfiramu muszą być poinformowani o zakazie stosowania kofeiny podczas leczenia. Ze względu na swoje właściwości pobudzające układ krwionośny oraz mózg kofeina może zaostrzać objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego.
Substancje z grupy efedryny	Jednoczesne stosowanie kofeiny i substancji z grupy efedryny może zwiększać ryzyko uzależnienia się od substancji z grupy efedryny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych substancji.
Sympatykomimetyki i lewotyroksyna	Kofeina i sympatykomimetyki lub lewotyroksyna działając synergiczne mogą nasilać tachykardię. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych substancji.
Teofilina	Jednoczesne stosowanie kofeiny i teofiliny zmniejsza wydalanie teofiliny.
Produkty antybakteryjne z grupy chinolonów (cyprofloksacyna, enoksacyna, kwas pipemidowy), terbinafina, cymetydyna, fluwoksamina i doustne środki antykoncepcyjne	Stosowanie wymienionych obok substancji wydłuża okres półtrwania kofeiny w organizmie, ponieważ dochodzi do hamowania wątrobowego szlaku przemian z udziałem cytochromu P-450. Pacjenci z chorobami wątroby, arytmiami lub utajoną padaczką powinni unikać przyjmowania kofeiny.
Nikotyna, fenytoina i fenylopropanoloamina	Nikotyna, fenytoina i fenylopropanoloamina skracają okres półtrwania kofeiny.
Klozapina	Kofeina zwiększa stężenie klozapiny w surowicy ze względu na możliwe interakcje wywołane zarówno mechanizmami farmakokinetycznymi, jak i farmakodynamicznymi. Należy kontrolować stężenie klozapiny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kofeiny i klozapiny.

Interakcje, które mogą mieć wpływ na wyniki diagnostycznych badań laboratoryjnych:

- Duże dawki kwasu acetylosalicylowego mogą mieć wpływ na wyniki kliniczno-chemicznych badań laboratoryjnych
- Przyjmowanie paracetamolu wpływa na wynik oznaczania zawartości:
  - kwasu moczowego wykonywanego za pomocą kwasu fosforowolframowego
  - glukozy oznaczanej metodą oksydaza/peroksydaza
- Kofeina może odwracać działanie dipirydamolu na przepływ krwi w obrębie mięśnia sercowego i wpływać na wynik testu przepływu krwi przez mięsień sercowy. Należy zaprzestać spożywania kofeiny na 8-12 godzin przed takim testem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Excedrin MigraStop u kobiet w ciąży. Skojarzenie paracetamolu, kwasu acetylosalicylowego i kofeiny nie zostało zbadane u zwierząt (patrz punkt 5.3)

Kwas acetylosalicylowy:

Ze względu na obecność kwasu acetylosalicylowego w tabletkach powlekanych Excedrin MigraStop, ich stosowanie w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3); jednocześnie należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego w pierwszych dwóch trymestrach ciąży.

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może mieć niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) na rozwój zarodka/płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień, niedorozwoju serca, wytrzewienia (wrodzony niedorozwój powłok brzusznych) po zastosowaniu inhibitorów prostaglandyn w pierwszych tygodniach ciąży. Uważa się, że ryzyko to wzrasta wraz z zastosowaną dawką i czasem trwania leczenia. Badania na ciężarnych zwierzętach, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn wykazały zwiększoną ilość poronień (do których dochodziło zarówno przed jak i po implantacji zarodka) a także zwiększoną skłonność do obumierania zarodka lub płodu. U ciężarnych zwierząt przyjmujących inhibitory syntezy prostaglandyn podczas przebiegu organogenezy u płodu zaobserwowano ponadto zwiększone występowanie deformacji płodu, włączając w to deformacje układu krwionośnego,

O ile nie jest to konieczne, nie należy przyjmować kwasu acetylosalicylowego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Kobiety próbujące zajść w ciążę oraz kobiety w pierwszym i drugim trymestrze ciąży powinny otrzymywać najmniejsze możliwe dawki produktu leczniczego a leczenie powinno trwać najkrócej jak to możliwe.

Podczas ostatniego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywierać niekorzystne działanie:

- *Na płód*
    - Toksyczność krążeniowo-oddechowa (z przedwczesnym zamknięciem się przewodu tętniczego (*ductus arteriosus)* i nadciśnieniem płucnym)
    - Zaburzenie czynności nerek, które potem może przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem (*oligohydramnion)*
- *Na matkę i noworodka*
    - Kwas acetylosalicylowy stosowany pod koniec ciąży może prowadzić do wydłużenia się czasu krwawienia, działanie przeciwzakrzepowe może wystąpić nawet po przyjęciu bardzo małych dawek
    - Opóźnienie się porodu i przedłużający się poród, co jest następstwem zahamowania skurczy macicy przez kwas acetylosalicylowy

Ze względu na wyżej opisany niekorzystny wpływ na matkę i płód, kwas acetylosalicylowy jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Płodność

Istnieją doniesienia, że produkty lecznicze zawierające inhibitory cyklooksygenazy/syntezy prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to ustępuje po zaprzestaniu stosowania produktu.

Paracetamol:

Dane epidemiologiczne wskazują na możliwość stosowania paracetamolu w normalnych wskazaniach u kobiet w ciąży. Należy jednak rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Kofeina

Dostępne dane dotyczące działania kofeiny na płód ludzki wskazują na istnienie ryzyka, dlatego kobiety ciężarne powinny ograniczyć spożycie kofeiny do minimum.

Laktacja

Salicylany, paracetamol i kofeina przenikają do mleka matki. Ze względu na zawartość kofeiny, może ulec zmianie zachowanie karmionego piersią dziecka (pobudzenie, zaburzenia rytmu snu). Ze względu na zawartość salicylanów może wystąpić niekorzystny wpływ na czynność płytek krwi dziecka (mogą powodować niewielkie krwawienie) – chociaż nie było doniesień o takich przypadkach. Również stosowanie kwasu acetylosalicylowego może mieć związek z ryzykiem wystąpienia zespołu Reye'a u niemowląt. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu Excedrin MigraStop w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent zaobserwował u siebie działania niepożądane, takie jak zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów lub obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia lekarzowi wystąpienia takich działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Wiele z podanych poniżej niepożądanych działań produktu leczniczego jest uzależnione od dawki i różni się w zależności od pacjenta.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, których występowanie odnotowano podczas 16 badań klinicznych polegających na podawaniu uczestnikom produktu Excedrin MigraStop w pojedynczych dawkach. Łącznie w wyżej wymienionych badaniach uczestniczyły 4809 osoby.

Podczas badań sprawdzano skuteczność produktu Excedrin MigraStop w leczeniu migreny, bólu głowy i bólu zęba związanego z jego ekstrakcją.

Za działania niepożądane wynikające ze stosowania produktu Excedrin MigraStop uznano wszystkie, które nawet w nieznacznym stopniu mogły mieć związek ze stosowaniem produktu leczniczego.

Wszystkie związane ze stosowaniem produktu leczniczego działania niepożądane zestawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz konwencji dotyczącej częstości MedDRA

Tabela 1. Działania niepożądane, które odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem pojedynczej dawki mające nawet najmniejszy możliwy związek z przyjmowaniem produktu leczniczego zestawione wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z częstością występowania tych działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie gardła
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Nerwowość		
		Bezsenność	
			Niepokój
			Euforyczny nastrój
			Napięcie
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy		
		Drżenie	

		Parestezje	
		Ból głowy	
			Zaburzenia smaku
			Zaburzenia uwagi
			Amnezja
			Zaburzona koordynacja ruchów
			Obniżenie czucia
			Ból głowy pochodzenia zatokowego
Zaburzenia oka			Ból oka
			Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach	
Zaburzenia serca		Arytmia	
Zaburzenia naczyniowe			Zaczerwienienie twarzy
			Miażdżyca naczyń obwodowych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa
			Hipowentylacja
			Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności		
	Dolegliwości w obrębie jamy brzusznej		
		Uczucie suchości w jamie ustnej	
		Biegunka	
		Wymioty	
			Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu
			Wzdęcia
			Utrudnione połykanie (dysfagia)
			Mrowienie (parestezje) w obrębie jamy ustnej
			Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadmierne pocenie się
			Świąd
			Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Sztywność mięśniowo-szkieletowa
			Ból szyi
			Ból pleców
			Skurcze mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	
		Uczucie zaniepokojenia	
			Astenia
			Dolegliwości w obrębie klatki piersiowej
Badania diagnostyczne		Przyspieszone tętno	

Dane po wprowadzeniu do obrotu

Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu, dotyczące działań niepożądanych pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń zbierano przez ponad 16 lat.
Działania niepożądane, zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, a które nie zostały wcześniej zamieszczone w punkcie 4.8 a występowały u 1% pacjentów lub częściej, bądź zostały uznane za istotne medycznie, zostały zebrane w tabeli poniżej. W związku z tym, że dane pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń trudno rzetelnie ocenić częstość ich występowania. Dlatego też nie jest znana częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Migrena, senność
Choroby skóry i tkanki podskórnej	Rumień, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia serca	Palpitacja
Zaburzenia naczyniowe	Niskie ciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból górnej części jamy brzusznej, dyspepsja, ból brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym: krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienie z żołądka, perforacja wrzodów żołądka, perforacja wrzodów dwunastnicy, krwawienie z odbytu), wrzody (w tym: żołądka, dwunastnicy, jelita grubego, choroba wrzodowa)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, nieprawidłowe odczuwanie

Nie są dostępne dane, które wskazywałyby, że zakres i typ działań niepożądanych wywoływanych przez pojedyncze substancje wchodzące w skład produktu są nasilone lub zakres działania poszerzony, jeśli stosowane w skojarzeniu w zalecanych dawkach.

Zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego utrzymuje się przez 4 do 8 dni od momentu zastosowania kwasu acetylosalicylowego. W bardzo rzadkich przypadkach może dojść do ciężkich krwotoków (np. krwotok śródmózgowy) zwłaszcza u osób z nieleczonym nadciśnieniem i (lub) przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. W pojedynczych przypadkach mogą być to zdarzenia zagrażające życiu.

4.9 Przedawkowanie

Związane z kwasem acetylosalicylowym:

Objawy lekkiego zatrucia salicylanem obejmują zawroty głowy, szum uszny, głuchotę, nadmierną potliwość, nudności i wymioty oraz bóle głowy i rozkojarzenie. Mogą one wystąpić przy stężeniu w

osoczu pomiędzy 150 a 300 µg/ml. Symptomy te można ograniczyć poprzez zmniejszenie dawki lub przerwanie terapii.

Silniejsze zatrucia pojawiają się przy stężeniach większych niż 300 µg/ml. Objawy ostrego zatrucia obejmują hiperwentylację, gorączkę, nerwowość, ketozę, alkalozę oddechową i kwasicę metaboliczną. Depresja OUN może doprowadzić do utraty przytomności. Istnieje możliwość wystąpienia zapaści sercowo-naczyniowej oraz niewydolności oddechowej.

Leczenie w przypadku silnego przedawkowania

Należy niezwłocznie przewieźć pacjenta do szpitala i skontaktować się z ośrodkiem leczenia zatruć.

Gdy istnieje podejrzenie, że pacjent przyjął więcej niż 120 mg/kg salicylanu w przeciągu ostatniej godziny, należy wielokrotnie podawać doustnie dawki węgla aktywowanego.

U pacjentów, którzy przyjęli więcej niż 120 mg/kg salicylanu należy zbadać jego stężenie w osoczu, chociaż ciężkość zatrucia nie może być ustalona jedynie na podstawie tego badania. Objawy kliniczne i biochemiczne muszą być w takich wypadkach jednocześnie wzięte pod uwagę.

W stężeniach większych niż 500 µg/ml (350 µg/ml u dzieci poniżej 5 lat) skuteczną terapią w usuwaniu salicylanu z osocza jest dożylne podanie dwuwęglanu sodu.

Hemodializa i hemoperfuzja są metodami do wyboru w przypadku, gdy stężenie salicylanu w osoczu jest większe niż 700 µg/ml, (u dzieci i osób starszych jest mniejsze), lub, gdy występuje silna kwasica metaboliczna.

Związane z paracetamolem:

Przedawkowanie (>10 g łącznie u osoby dorosłej lub >150 mg/kg w jednej dawce) może powodować rozpad komórek wątroby, co może prowadzić do całkowitej i nieodwracalnej martwicy (niewydolności wątroby, kwasicy metabolicznej, niewydolności nerek) oraz ostatecznie śpiączki i śmierci. Rzadziej dochodzi do rozwinięcia martwicy cewek nerkowych.

Wczesne objawy przedawkowania (bardzo często nudności, wymioty, anoreksja, bladość, ospałość i nadmierna potliwość) ustępują w ciągu 24 godzin.

Ból brzucha może być pierwszym objawem uszkodzenia wątroby, które nie ujawnia się przez pierwsze 24 - 48 godzin i może wystąpić z opóźnieniem aż do 4 - 6 dni po spożyciu.

Pacjenci poddani terapii lekami indukującymi enzymy, takimi jak: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna, zielem dziurawca, nadużywający alkoholu lub niedożywieni są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie przedawkowania

Gdy istnieje podejrzenie, że pacjent połknął więcej niż 150 mg/kg paracetamolu w ciągu ostatniej godziny, należy wielokrotnie podawać doustnie dawki węgla aktywowanego. Jednakże, jeśli planowane jest doustne podanie acetylocysteiny lub metioniny, należy usunąć pozostałości węgla z żołądka aby zapobiec zmniejszeniu wchłaniania antidotum.

Antidota

Należy podawać N-acetylocysteinę, dożylnie lub doustnie, najszybciej jak to możliwie po zażyciu zbyt dużej dawki produktu.

N-acetylocysteina jest najskuteczniejsza podczas pierwszych 8 godzin po przyjęciu zbyt dużej dawki. Działanie antidotum sukcesywnie zmniejsza się po tym okresie. Jednakże, zaobserwowano, że podanie w ciągu 24 godzin i ponad 24 godziny po przedawkowaniu przynosi pozytywne rezultaty.

Metionina jest najskuteczniejsza w ciągu 10 godzin po przyjęciu zbyt dużej dawki paracetamolu. Zaobserwowano, że uszkodzenie wątroby jest częstsze i silniejsze, jeśli leczenie metioniną zostało podjęte po 10 godzinach od przedawkowania.

Wchłanianie po podaniu doustnym może być zmniejszone przez wymioty lub podany wcześniej węgiel aktywowany.

Związane z kofeiną:

Najczęstszymi objawami przedawkowania są: niepokój, nerwowość, rozdrażnienie, bezsenność, podniecenie, drżenie mięśni, splątanie, drgawki. Przyjęcie bardzo duzych dawek kofeiny może prowadzić do hiperglikemii. Objawy ze strony serca obejmują tachykardię i arytmię serca. Można je ograniczyć poprzez zmniejszenie dawki lub przerwanie spożycia kofeiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Kwas salicylowy i jego pochodne.

Kod ATC: N02B A51.

Kwas acetylosalicylowy ma właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, przede wszystkim ze względu na hamowanie biosyntezy prostaglandyn i tromboksanu z kwasu arachidonowego poprzez nieodwracalną acetylację enzymów cyklooksygenazy COX.

Pracetamol ma właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, ale w przeciwieństwie do kwasu acetylosalicylowego nie hamuje agregacji płytek krwi.

Kofeina nasila działanie antynocyceptywne kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu.

Badania nad bólami migrenowymi

Skuteczność tabletek Excedrin MigraStop w leczeniu ostrych napadów migrenowych została potwierdzona w trzech podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, oraz w dwóch podwójnie zaślepionych badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, kontrolowanych placebo i substancjami czynnymi - jedno badanie wobec ibuprofenu 400 mg, drugie wobec sumatriptanu 50 mg.

Podsumowując, skuteczność produktu Excedrin MigraStop została potwierdzona w zmniejszaniu objawów migreny, takich jak ból głowy, nudności oraz nadwrażliwość na światło i dźwięk.

Badania nad bólem głowy

Skuteczność tabletek Excedrin MigraStop w leczeniu epizodycznych napięciowych bólów głowy została potwierdzona w czterech niezależnych, wieloośrodkowych badaniach, kontrolowanych paracetamolem w dawce 1000 mg i placebo, przeprowadzonych metodą ślepej próby w układzie naprzemiennym. W badaniach tych Excedrin MigraStop wykazał wyraźnie lepsze wyniki w porównaniu z placebo i porównawczymi substancjami czynnymi (substancja pojedyncza) w odniesieniu do wszystkich pomiarów skuteczności nasilenia bólu i ulgi w całym obserwowanym okresie. Inne wieloośrodkowe podwójnie zaślepione badanie dotyczące leczenia napięciowych bólów głowy miało za zadanie porównanie rozpoczęcia działania przeciwbólowego Excedrin MigraStop, placebo i ibuprofenu 400 mg. Badanie to wykazało, że pacjenci leczeni produktem Excedrin MigraStop zgłaszali po czasie od 15 minut do 4 godzin po jego podaniu znacząco większą ulgę w odczuwaniu bólu niż pacjenci, którym podano placebo. Wniosek taki uzyskano w ocenie punktów końcowych „ulga w bólu" oraz „pozytywna odpowiedź na lek".

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas acetylosalicylowy

Po podaniu doustnym wchłania się bardzo szybko i całkowicie. W większości jest hydroksylowany do salicylanu w przewodzie pokarmowym, wątrobie i krwi, i dalej metabolizowany głównie w wątrobie.

Paracetamol

Paracetamol jest wchłaniany bezpośrednio z przewodu pokarmowego i osiąga największe stężenie w osoczu krwi po 30 minutach do 2 godzin po podaniu. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem, głównie w postaci sprzężonej z glukuronidem i siarczanem. Mniej niż 5% paracetamolu jest wydalane w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji waha się od 1 do 4 godzin. Wiązanie białek osocza jest minimalne w stężeniach terapeutycznych, lecz zwiększa się ze zwiększeniem stężenia.

Drugorzędny hydroksylowany metabolit, jest zwykle produkowany w bardzo małych ilościach przez wielofunkcyjne oksydazy w wątrobie i zwykle detoksyfikowany przez przyłączanie do glutationu w wątrobie, może się kumulować na skutek przedawkowania paracetamolu i powodować uszkodzenie wątroby.

Kofeina

Kofeina jest całkowicie i szybko wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie po 5 do 90 minutach po podaniu osobom będącym na czczo. Nie ma dowodów na występowanie metabolizmu przedukładowego. U osób dorosłych eliminacja odbywa się prawie całkowicie poprzez metabolizm wątrobowy.

U dorosłych, w zależności od organizmu, mogą wystąpić znaczne różnice w szybkości eliminacji. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 4,9 godzin, w całkowitym zakresie od 1,9 do 12,2 godzin. Kofeina jest dystrybuowana do wszystkich płynów ustrojowych. Przeciętny stopień wiązania kofeiny z białkami osocza wynosi 35%.

Kofeina jest prawie całkowicie metabolizowana poprzez oksydację, demetylację i acetylację i wydalana z moczem. Głównymi metabolitami są 1-metyloksantyna, 7-metyloksantyna, 1,7-dimetyloksantyna (paraksantyna). Do drugorzędnych metabolitów zaliczany jest kwas 1-metylomoczowy oraz 5-acetyloamino-6 formylamino-3-metylouracyl (AMFU).

Połączenie składników

W skojarzeniu trzech substancji czynnych, ilość poszczególnych substancji jest mała. Tym samym nie występuje wysycenie procesów eliminacji, które zwiększałoby ryzyko wydłużenia okresu półtrwania i podwyższonej toksyczności produktu leczniczego.

Dane farmakokinetyczne dotyczące połączenia kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu i kofeiny są zgodne z profilami farmakokinetycznymi ustalonymi dla poszczególnych substancji oddzielnie lub dla połączenia każdego z leków przeciwbólowych z kofeiną.

Nie są znane żadne krytyczne interakcje międzylekowe pomiędzy kwasem acetylosalicylowym, paracetamolem i kofeiną, jak również nie jest znane zwiększone ryzyko wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi ze względu na ich jednoczesne użycie. Wyniki badań nad farmakokinetycznych produktu Excedrin MigraStop były zgodne z oczekiwaniami i nie zaobserwowano żadnych interakcji pomiędzy trzema substancjami czynnymi tego produktu leczniczego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono, że u wielu gatunków zwierząt salicylany podawane w dawkach toksycznych dla matki mogą mieć właściwości teratogenne (np. mogą prowadzić do powstawania deformacji serca i mięśni, a także zaburzenia linii środkowej ciała). Istnieją także doniesienia o zaburzeniach implantacji zarodka, działaniu embriotoksycznym i fetotoksycznym jak również upośledzeniu zdolności do nauki u organizmów, które w życiu płodowym były eksponowane na salicylany.

Kofeina podawana ciężarnym zwierzętom w ilościach toksycznych dla matki wywierała działanie teratogenne na płód.

Nie istnieją żadne przedkliniczne dane, które nie zostały ujęte w odpowiednich punktach powyższej charakterystyki produktu leczniczego. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi, jak również stosowania produktu Excedrin MigraStop podczas ciąży i karmienia piersią znajdują się odpowiednio w punktach 4.3 i 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, celuloza mikrokrystaliczna kwas stearynowy,

Otoczka Opadry Ys-1-7086:

Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), glikol propylenowy, kwas benzoesowy (E 210), wosk Carnauba.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z PVC/PCTFE/PVC/Aluminium,.

Wielkości opakowań: tabletki powlekane 10, 16, 20 i 32 tabletki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie..

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Consumer Health GmbH,
Zielstattstrasse 40
81379 Monachium, Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

16490

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.02.2010

10. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.02.2010

Marzena Wieczorek
Trener Medyczny