

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ibetin 200 mg filmhúðaðar töflur.

Ibetin 400 mg filmhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg eða 400 mg af íbúprófeni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Ibetin 200 mg eru ljósgular til ljósbrúnar, kúptar, filmhúðaðar töflur, 9 mm í þvermál.

Ibetin 400 mg eru hvítar til beinhvítar, kúptar, filmhúðaðar töflur, 12 mm í þvermál

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ibetin er notað sem meðferð við tímabundnum verkjum, mígreni, tíðaverkjum og/eða hita hjá fullorðnum eða unglingum.

Börn 6-12 ára (frá 20-40 kg): Bráðir verkir og hiti sem tengjast kvefi. Ábendingar fyrir börn eiga aðeins við um 200 mg töflurnar.

Ibetin 400 mg er ætlað fullorðnum og unglingum eldri en 12 ára (≥ 40 kg).

Ibetin 200 mg er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára (> 20 kg).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Aðeins til skammtímanotkunar.

Ef þörf er á Ibetin hjá fullorðnum einstaklingum lengur en í 3 daga þegar um er að ræða hita eða mígrenihöfuðverk, í meira en 5 daga til verkjastillingar eða ef einkenni versna er sjúklingi ráðlagt að ráðfæra sig við lækni.

Lágmarka má aukaverkanir með því að nota lægsta virkan skammt í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er til þess að ná stjórn á einkennum (sjá kafla 4.4).

Vægir til miðlungs miklir verkir, bráðir verkir og hiti sem tengist kvefi

Fullorðnir og unglingar eldri en 12 ára (≥ 40 kg):

200 mg töflur: 200-400 mg gefin sem stakur skammtur eða 3-4 sinnum á dag með a.m.k. 4 til 6 klukkustunda millibili.

400 mg töflur: 400 mg gefin sem stakur skammtur eða 3 sinnum á dag á a.m.k. 4 til 6 klst. fresti.

Við mígrenihöfuðverk eru 400 mg gefin sem stakur skammtur eða ef nauðsynlegt er 400 mg á 4 til 6 klst. fresti.

Hámarksskammtur á dag á ekki að fara yfir 1.200 mg.

Tíðaverkir

Fullorðnir og unglingar eldri en 12 ára (≥ 40 kg):

200-400 mg 1-3 sinnum á dag á a.m.k. 4-6 klst. fresti eftir þörfum. Meðferð skal hefjast við fyrstu einkenni tíðaverkja. Hámarksskammtur á dag á ekki að fara yfir 1.200 mg.

Börn

Skömmtnun á íbúprófeni hjá börnum og unglingum fer eftir aldri sjúklings og þyngd.

Vægir til miðlungs miklir verkir, bráðir verkir og hiti, sem tengjast kvefi

Börn 6-12 ára (> 20 kg):

Börn 6-9 ára (20-29 kg): 200 mg 1-3 sinnum á dag á a.m.k. 4 til 6 klst. fresti eftir þörfum.

Hámarksskammtur á dag á ekki að fara yfir 600 mg.

Börn 10-12 ára (30-40 kg): 200 mg 1-4 sinnum á dag á a.m.k. 4 til 6 klst. fresti eftir þörfum.

Hámarksskammtur á dag á ekki að fara yfir 800 mg.

Ibetin 200 mg er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára eða undir 20 kg í líkamspyngd.

Ibetin 400 mg er ekki ætlað unglingum yngri en 12 ára eða undir 40 kg í líkamspyngd.

Ef nota þarf lyfið í lengri tíma en 3 daga hjá börnum eða unglingum eða ef einkenni versna skal hafa samband við lækni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

NSAID-lyf á að nota með sérstakri varúð hjá öldruðum sjúklingum sem eru viðkvæmari fyrir aukaverkunum og eru í aukinni hættu á að fá lífshættulegar blæðingar, sár eða rof í meltingarfærum (sjá kafla 4.4). Ef meðferð er metin nauðsynleg á að nota minnsta mögulega skammt í sem stystan tíma við einkennum. Endurmeta á meðferðina reglulega og hætta henni ef hún ber ekki árangur eða óþol kemur fram.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi á að halda skömmtnum eins litlum og mögulegt er og hafa meðferð ekki lengri en nauðsynlegt er. Einnig er nauðsynlegt að fylgjast með nýrnastarfsemi (Fyrir sjúklinga með alvarlega nýrnabilun, sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalmikla skerðingu á lifrastarfsemi á að halda skömmtnum eins litlum og mögulegt er og hafa meðferð ekki lengri en nauðsynlegt er. Einnig er nauðsynlegt að fylgjast með nýrnastarfsemi (Fyrir sjúklinga með alvarlega lifrabilun, sjá kafla 4.3).

Lyfjagjöf

Töfluna á að taka með glasi af vatni.

Til að forðast ertingu í maga og hálsi skal ekki mylja, tyggja eða sjúga töfluna.

Sjúklingum með viðkvæma maga er ráðlagt að taka Ibetin með mat.

4.3 Frábendingar

Ibetin er ekki ætlað sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- sögu um ofnæmisviðbrögð (t.d. berkjukrampa, astma, nefslímubólgu, ofnæmisbjúg eða ofsakláða) við asetýlsalisýlsýru eða öðrum NSAID-lyfjum
- blóðstorknunarjúkdóma eða sjúkdóma sem fela í sér aukna blæðingartilhneigingu
- magasár/blæðingar eða sögu um endurtekin magasár/blæðingar (tvö eða fleiri aðgreind tilvik sáramyndunar eða blæðinga)
- sögu um blæðingar eða sáramyndun í meltingarvegi í tengslum við fyrri meðferð með NSAID-lyfjum
- blæðingu í heila eða aðrar virkar blæðingar
- óútskýrðar blóðmyndunartruflanir
- alvarlega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (gaukulsíun undir 30 ml/mín.)

- alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur IV)
- á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.6)
- umtalsverðan vökvaskort (vegna uppkasta, niðurgangs eða of lítillar vökvainntöku).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Forðast á samhliða notkun íbúprófens og annarra NSAID-lyfja, þ.m.t. cýklóoxýgenasa-2 sérhæfðra hemla.

Astmasjúklingar þurfa að hafa samráð við lækni sinn áður en þeir nota íbúprófen (sjá neðar).

Aukaverkunum má halda í lágmarki með því að nota minnsta virka skammt og skemmsta mögulega meðferðartíma við einkennum (sjá kafla 4.2 og um meltingarfæri og áhættu fyrir hjarta og blóðrás hér að neðan). Fylgjast þarf reglulega með aukaverkunum hjá sjúklingum í langtíma meðferð með NSAID-lyfjum.

Íbúprófen á aðeins að gefa að undangengnu ströngu mati á hlutfalli ávinnings og áhættu við eftirfarandi aðstæður:

- rauðir úlfar (SLE) eða aðrir sjálfsnæmissjúkdómar
- meðfædd truflun á efnaskiptum porfyríns (t.d. bráð ósamfelld porfyría)
- fyrsti og annar þriðjungur meðgöngu
- brjóstagið

Gæta þarf sérstakrar varúðar þegar eftirfarandi á við:

- sjúkdómar eru í meltingarvegi, m.a. langvarandi bólgusjúkdómar í þörmum (sáraristilbólga, Crohns sjúkdómur)
- hjartaveila og háþrýstingur
- skert nýrnastarfsemi
- lifrabilun
- óeðlileg blóðstorknun
- ofnæmi, ofnæmiskvef, langvinn nefslímubólga, kokeitlar (adenoids), langvarandi teppusjúkdómar í öndunarvegi eða astmi
- sjúklingur nýkominn úr meiriháttar skurðaðgerð

Blæðingar, sáramyndun og rof í meltingarfærum:

Blæðingar, sáramyndanir og rof í meltingarfærum, sem geta leitt til dauða, hafa komið fram við meðferð með öllum NSAID-lyfjum, á öllum stigum meðferðar og með eða án viðvörunareinkenna eða fyrri sögu um alvarleg tilvik í meltingarfærum.

Hætta á blæðingum, sáramyndunum og rofi í meltingarfærum eykst með stækkun NSAID skammta hjá sjúklingum með sögu um sár, sérstaklega ef þeim hafa fylgt blæðingar eða rof (sjá kafla 4.3) og hjá öldruðum. Þessir sjúklingar eiga að hefja meðferð með eins litlum skammti og mögulegt er. Íhuga skal með samhliða meðferð með verjandi efnum (t.d. misoprostoli eða prótónudælu hemlum) fyrir þessa sjúklinga og einnig fyrir sjúklinga sem þurfa einnig að taka lágskammta asetýlsalisýlsýru samhliða eða önnur lyf, sem líkleg eru til að auka áhættu á einkennum frá meltingarfærum (sjá neðar og kafla 4.5).

Sjúklingar með sögu um eiturvekun í meltingarfærum, sérstaklega aldraðir, eiga að láta vita af öllum óvenjulegum einkennum (einkum blæðingum í meltingarvegi), sérstaklega á fyrstu stigum meðferðar.

Gæta þarf varúðar hjá sjúklingum sem samhliða fá lyf sem aukið geta áhættu á sáramyndun eða blæðingum, s.s. barkstera til inntöku, storkuvara eins og warfarín eða heparín, sértæka serótónín-endurupptöku hemla eða blóðflöguhemjandi lyf eins og asetýlsalisýlsýru (sjá kafla 4.5).

Stöðva á meðferð með íbúprófeni ef fram koma blæðingar eða sáramyndun í meltingarvegi.

Gæta þarf varúðar þegar NSAID-lyf eru gefin sjúklingum með sögu um meltingarfærasjúkdóma (sáraristilbólgu, Crohns sjúkdóm) vegna þess að einkenni þeirra gætu versnað (sjá kafla 4.8).

Aldraðir

Hjá öldruðum er aukin tíðni aukaverkana af NSAID-lyfjum, sérstaklega blæðinga og rofs, sem geta leitt til dauða (sjá kafla 4.2).

Áhrif á hjarta og æðakerfi og blóðrás í heila

Viðeigandi eftirlit og ráðgjöf er nauðsynleg fyrir sjúklinga með sögu um háþrýsting og/eða væga til í miðlungs mikla hjartabilun vegna þess að vökvasöfnun, háþrýstingur og bjúgur hafa komið fram við notkun NSAID-lyfja.

Klínískar rannsóknir benda til þess að notkun á íbúprófeni, einkum í stórum skömmtum (2.400 mg/sólarhring), kunni að tengjast lítið aukinni áhættu á segamyndun í slagæðum (t.d. hjartadrepi eða heilaslagi). Á heildina lítið, benda faraldsfræðilegar rannsóknir ekki til þess að litlir skammtar af íbúprófeni (t.d. ≤ 1.200 mg/sólarhring) tengist aukinni áhættu á segamyndun í slagæðum.

Sjúklinga með vanmeðhöndlaðan háþrýsting, hjartabilun (NYHA II-III), hjartasjúkdóm með blóðþurrð, sjúkdóm í útlægum slagæðum og/eða sjúkdóm í heilaeðum skal aðeins meðhöndla með íbúprófeni eftir vandlega íhugun og forðast á stóra skammta (2.400 mg/sólarhring).

Einnig á að ígrunda vandlega langvarandi meðferð hjá sjúklingum með áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar), einkum ef þörf er á stórum skömmtum af íbúprófeni (2.400 mg/sólarhring).

Greint hefur verið frá tilvikum Kounis-heilkennis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ibetin. Kounis-heilkenni hefur verið skilgreint sem einkenni í hjarta- og æðakerfi í kjölfar ofnæmisviðbragða sem tengjast samdrætti kransæða og getur hugsanlega leitt til hjartadreps.

Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCARs)

Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR), flagningshúðbólga (exfoliative dermatitis), regnbogaroðasótt, Stevens-johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaútbrot með eósinfíklageri og altækum einkennum (DRESS-heilkenni), og bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum (acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP), sem geta verið lífshættulegt eða banvæn, hefur verið tilkynnt við notkun á íbúprófeni (sjá kafla 4.8). Flest þessara viðbragða komu fram innan fyrsta mánaðar.

Ef merki og einkenni um þessi viðbrögð koma fram ætti tafarlaust að stöðva notkun íbúprófens og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á).

Í undantekningartilvikum getur hlaupabóla tengst orsökum alvarlegra sýkinga í húð og mjúkvefjum. Ekki er enn hægt að útiloka þátt bólgueyðandi verkjalyfja í þessum tilfellum. Því er ráðlagt að forðast notkun íbúprófens ef um er að ræða hlaupabólu.

Áhrif á nýru

Íbúprófen getur valdið uppsöfnun á natríum, kalíum og vökva hjá sjúklingum sem ekki hafa áður þjáðst af nýrnasjúkdómum, vegna áhrifa þess á flæði gegnum nýru. Þetta getur valdið bjúg og jafnvel leitt til hjartabilunar eða háþrýstings hjá sjúklingum sem eru viðkvæmir fyrir því.

Eins og á við um önnur NSAID-lyf, hefur gjöf íbúprófens í lengri tíma hjá dýrum leitt til nýrnatotudreps og annarra meinafræðilegra breytinga á nýrum. Hjá mönnum hafa komið upp tilvik bráðrar millivefsbólgu í nýrum með blóðmigu, próteinmigu og stundum nýrungaheilkenni. Tilfelli nýrnaeitrunar hafa einnig komið fram hjá sjúklingum þar sem prostaglandín hefur mótverkandi hlutverk í að viðhalda hæfilegu flæði gegnum nýru. Hjá þessum sjúklingum geta NSAID-lyf valdið skammtaháðri minnkun á myndun prostaglandína, sem aftur leiðir til minnkunar á blóðflæði um nýrun og getur leitt til ójafnvægis í starfsemi nýrnanna. Hættan á þessum áhrifum er mest hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun, lifrabílu, þeim sem taka þvagræsilyf og ACE-hemla og hjá öldruðum. Sé meðferð með NSAID-lyfi hætt ganga þessi áhrif yfirleitt til baka og sjúklingar ná fyrra ástandi aftur.

Falin einkenni undirliggjandi sýkinga

Ibetin getur falið einkenni sýkingar, sem getur leitt til þess að viðeigandi meðferð seinkar og þannig gert afleiðingar sýkingarinnar verri. Þetta hefur sést í tilvikum lungnabólgu af völdum bakteríusýkingar sem smitast hefur utan sjúkrahúss og við bakteríusýkingar sem fylgikvilli hlaupabólu. Fylgjast skal með sýkingu þegar Ibetin er gefið við sótthita eða til að lina verki í tengslum við sýkingu. Sjúklingar utan sjúkrahúss skulu ráðfæra sig við lækni ef einkennin eru þrálát eða versna.

Annað sem þarf að varast

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa komið fram alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmislost). Hætta skal meðferð með Ibetin við fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða. Meðhöndla skal einkenni með viðeigandi meðferð og skal hún veitt af þjálfuðu starfsfólki.

Berkjukrampi, ofsakláði eða ofnæmisþjúgur getur komið fram hjá sjúklingum sem þjást af eða hafa sögu um berkjuastma, langvinna nefslímubólgu, ennisholubólgu, nefsepa, kokeitla eða ofnæmissjúkdóma.

Við langvarandi notkun hvaða verkjastillandi lyfs sem er við höfuðverk getur höfuðverkur versnað. Ef þetta ástand kemur fram eða grunur leikur á því skal leita ráða hjá lækni og stöðva meðferð. Hafa skal í huga höfuðverk af völdum ofnotkunar lyfja við höfuðverk hjá sjúklingum með tíð eða dagleg höfuðverkjaköst þrátt fyrir (eða vegna) reglulegrar notkunar á verkjastillandi lyfjum við höfuðverk.

Tíð inntaka verkjalyfja, sérstaklega samhliða inntaka mismunandi verkjalyfja, getur valdið varanlegum skaða á nýrum og hættu á nýrnabilun (nýrnakvilli vegna verkjalyfja). Þessi hætta getur aukist við ofþornun og saltþap í tengslum við líkamlega áreynslu og því skal forðast það.

Einkenni heilahimnubólgu án sýkingar eins og stífleiki í hnakka, höfuðverkur, ógleði, uppköst, hiti eða vistarfirring hafa komið fram hjá sjúklingum sem þegar eru með sjálfsofnæmissjúkdóma (svo sem rauða úlfa og skylda bandvefssjúkdóma).

Íbúprófen getur tímabundið hamlað samloðun blóðflagna og lengt blæðingartíma. Því þarf að fylgjast vel með sjúklingum með blóðstorkuraskanir og þeim sem eru á blóðþynningarlyfjum.

Við langtíma meðferð með íbúprófeni er reglulegt eftirlit með starfsemi lifrar og nýrna nauðsynlegt og einnig frumtalning á blóði, sérstaklega hjá sjúklingum í áhættuhópum.

Forðast á neyslu áfengis vegna þess að það getur aukið aukaverkanir NSAID-lyfja, sérstaklega áhrif þeirra á meltingarfæri og miðtaugakerfi.

Sjúklingar sem fá íbúprófen skulu tilkynna læknum ef upp koma einkenni eins og sáramyndun eða blæðingar í meltingarfærum, þokusýn eða önnur augneinkenni, húðútbrot, þyngdaraukningu eða bjúgur.

Börn

Hætta er á nýrnaskemmdum hjá börnum og unglingum með vökvaskort.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Forðast skal eftirfarandi samsetningar með íbúprófeni:

Asetýlsalisýlsýra í litlum skömmtum: Niðurstöður rannsókna benda til þess að íbúprófen kunni að hemja áhrif lítilla skammta af asetýlsalisýlsýru á samloðun blóðflagna þegar lyfin eru gefin samhliða. Þrátt fyrir takmarkanir þessara gagna og óvissu sem tengist yfirfærslu þeirra yfir á klínískar aðstæður er ekki hægt að staðfesta þessi áhrif þegar regluleg notkun á íbúprófeni á sér stað, og einnig engin

klínísk áhrif sjást þegar íbúprófen er notað stöku sinnum (sjá kafla 5.1). Almennt er ekki mælt með samhliðanotkun á íbúprófeni og asetýlsalisýlsýru vegna hugsanlegrar hættu á auknum aukaverkunum.

Önnur NSAID-lyf, þ.m.t. salisýlöt: Samhliða notkun fleiri NSAID-lyfja getur aukið áhættu á blæðingum og sáramyndun í meltingarfærum vegna samverkandi áhrifa. Því skal forðast samhliða notkun íbúprófens og annarra NSAID-lyfja (sjá kafla 4.4).

Blóðþynningarlyf: NSAID-lyf geta aukið áhrif blóðþynningarlyfja eins og warfaríns og heparíns (sjá kafla 4.4). Mælt er með að haft sé gott eftirlit með blóðþynningu ef lyfin eru notuð samhliða.

Ticlopidín: Ekki á að nota NSAID-lyf og ticlopidín samhliða vegna áhættu á samverkandi hindrandi áhrifum á blóðflagnavirkni.

Methotrexat: NSAID-lyf hindra seytingu methotrexats um nýrnapiplur og einnig geta orðið ákveðnar milliverkanir á efnaskipti sem leitt geta til minnkaðrar úthreinsunar methotrexats. Því ber að forðast að nota samhliða NSAID-lyf og stóra skammta af methotrexati (sjá fyrir neðan).

Hjartaglykósíðar (t.d. digoxín): NSAID-lyf geta gert hjartabilun verri, lækkað GFR og hækkað plasmagildi hjartaglykósíða. Mælt er með eftirliti með þéttni digoxíns í sermi.

Mifepriston: Ef NSAID-lyf eru notuð innan 8-12 daga eftir gjöf mifepristons getur það dregið úr verkun lyfsins.

Súlfónýlúrea: NSAID-lyf geta aukið blóðsykurslækkandi áhrif súlfónýlúrea. Þegar þessi lyf eru notuð saman er mælt með reglulegum blóðsykursmælingum.

Zidovudín: Niðurstöður rannsókna benda til aukinnar áhættu á blæðingar inn á liði og margúlum hjá HIV-jákvæðum blæðurum sem fá samhliða meðferð með zidovudíni og íbúprófeni. Aukin hætta getur verið á blóðeitrun (haematotoxicity) við samhliðanotkun zidovudíns og NSAID-lyfja. Mælt er með frumutalningu í blóði 1-2 vikum eftir að byrjað er að nota lyfin samhliða.

Íbúprófen (eins og önnur NSAID-lyf) þarf að nota með mikilli varúð samhliða eftirfarandi efnum:

Móklóbemíð: Magnar áhrif íbúprófens.

Fenýtóín, litíum: Samhliða notkun íbúprófens og fenýtóíns eða litíum sambanda getur hækkað gildi þessara efna í sermi. Nauðsynlegt er að fylgjast með gildum litíums í sermi og mælt er með að sermisgildi fenýtóíns séu könnuð.

Þvagræsilyf og blóðþrýstingslækkandi lyf: Þvagræsilyf og ACE-hemlar geta aukið eiturrhif NSAID-lyfja á nýru. NSAID-lyf geta dregið úr áhrifum þvagræsilyfja og blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.m.t. ACE-hemla og beta-blokka. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort eða öldruðum með skerta nýrnastarfsemi) getur samhliða notkun ACE-hemla og angiotensín II hemla með cýklóoxýgenasa hemlandi lyfjum leitt til frekari skerðingar á nýrnastarfsemi og bráðrar nýrnabilunar. Áhrifin eru venjulega afturkræf. Slíka samsetningu þarf því að nota með varúð, sérstaklega hjá eldri sjúklingum. Gefa þarf sjúklingum fyrirmæli um að drekka nægan vökva og mælt er með reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi strax eftir að samsett meðferð er hafin. Samhliðanotkun íbúprófens og kalíumsparandi þvagræsilyfja eða ACE-hemla getur leitt til blóðkalíumhækkunar. Náð eftirlit með kalíumgildum er nauðsynlegt.

Kaptópríl: Rannsóknir gefa til kynna að íbúprófen vinnur gegn áhrifum kaptópríls sem veldur aukningu á seytingu natríums.

Aminóglýkósíðar: NSAID-lyf geta hægt á brotthvarfi aminóglýkósíða og aukið eiturrhif þeirra.

Sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI): Aukin hætta á blæðingum í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).

Ciclosporín: Hætta á nýrnaskemmdum við notkun ciclosporíns eykst við samhliða notkun vissra NSAID-lyfja. Ekki er hægt að útiloka að þetta eigi einnig við um samhliða ciclosporíns og íbúprófens.

Cholestyramín: Frásög íbúprófens er hægari og minni (25%) við samhliða meðferð með cholestyramíni og íbúprófeni. Líða skal a.m.k. ein klukkustund milli lyfjagjafa.

Tacrolimus: Aukin hætta er á nýrnaeitrun.

Methotrexat: Einnig þarf að meta hugsanlega áhættu af völdum milliverkunar á milli NSAID-lyfja og methotrexati í litlum skömmtum, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ef lyfin eru notuð samhliða á að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar ef íbúprófen er notað innan 24 klst. frá notkun methotrexats þar sem það getur leitt til aukinnar þéttni methotrexats og aukið eiturrhif þess (sjá fyrir ofan).

Ritonavír: Kann að auka þéttni NSAID-lyfja í plasma.

Probenecíð eða súlfínþýrazon: Geta valdið seinkun á brotthvarfi íbúprófens. Þvagsýrulosandi virkni þessara efna minnkar.

Kínólón sýklalyf: Notkun NSAID-lyfja hjá dýrum bendir til aukinnar áhættu á krömpum í tengslum við notkun kínólón sýklalyfja. Áhætta á krömpum getur aukist hjá sjúklingum sem taka samanhliða NSAID-lyf og kínólón.

Barksterar: Aukin hætta á blæðingum og sáramyndun í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hindra samloðun blóðflagna (t.d. klópidógrél): Aukin hætta á blæðingu í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).

Alkóhól, bisfosfónöt og oxpentifyllín (pentoxifyllín): Kann að magna aukaverkanir í meltingarfærum og hættu á blæðingu og sáramyndun.

Baklófen: Eiturverkanir af völdum baklófens.

CYP2C9-hemlar: Samhliða gjöf íbúprófens og CYP2C9-hemla getur aukið útsetningu fyrir íbúprófeni (CYP2C9 hvarfefni). Í rannsókn með voríkónazóli og flúkónazóli (CYP2C9-hemlar) hefur verið sýnt fram á aukna útsetningu fyrir S(+)-íbúprófeni sem nemur um það bil 80 til 100%. Íhuga skal að minnka skammt íbúprófens þegar öflugir CYP2C9-hemlar eru gefnir samhliða, sérstaklega þegar háir skammtar af íbúprófeni eru gefnir með annaðhvort voríkónazóli eða flúkónazóli.

4.6 Frjósemi, meðgang og brjóstagjöf

Meðgang

Hindrun prostaglandín framleiðslu getur haft aukaverkanir á meðgöngu og/eða þroska fósturs/fósturvísis.

Gögn úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar áhættu á fósturláti, hjartagöllum og magarofi eftir notkun hemla á prostaglandín framleiðslu snemma á meðgöngu. Heildarhætta á göllum í hjarta- og æðakerfi jókst úr minna en 1% upp í u.þ.b. 1,5%. Hættan er talin aukast með skammtastærð og lengd meðferðar.

Hjá dýrum hefur gjöf hemla á prostaglandín framleiðslu sýnt aukna tíðni fósturláta fyrir og eftir hreiðrun og aukinni dánartíðni fósturs/fósturvísis. Að auki hefur verið greint frá aukinni tíðni ýmis konar fæðingargalla, þ.m.t. í hjarta og æðakerfi, hjá dýrum sem fengu hemla á prostaglandín framleiðslu á líffæramyndunarskeiði.

Frá og með 20. viku meðgöngu getur notkun íbúprófens valdið legvatnsþurrð sem stafar af skertri nýrnastarfsemi hjá fóstri. Þetta getur komið fram stuttu eftir að meðferð er hafin og gengur venjulega til baka þegar meðferð er hætt. Að auki hefur verið greint frá þrengingu í slagæðarás (ductus arteriosus) í kjölfar meðferðar á öðrum þriðjungi meðgöngu, sem að mestu gekk til baka eftir að meðferð var hætt. Þess vegna á ekki að gefa íbúprófen á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef íbúprófen er notað af konu sem er að reyna að verða þunguð eða á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu, skal hafa skammtinn eins lágan og meðferð eins stutta og hægt er. Við útsetningu fyrir íbúprófni í nokkra daga skal íhuga forburðareftirlit við legvatnsþurrð og þrengingu í slagæðarás frá og með 20. viku meðgöngu. Hætta skal notkun íbúprófens ef legvatnsþurrð eða þrenging í slagæðarás greinist.

Á síðasta þriðjungi meðgöngu geta allir hemlar á prostaglandín framleiðslu valdið áhættu á eftirfarandi hjá fóstroinu:

- eituráhrifum á hjarta og lungu (ótímabær þrenging/lokun slagæðarásar og lungnaháþrýstingi)
- skertri nýrnastarfsemi, sem getur þróast yfir í nýrnabilun ásamt legvatnsþurrð (sjá hér ofar);

hjá móður og nýbura við lok meðgöngu:

- hugsanlega lengdum blæðingatíma vegna hindrunar á samloðun blóðflagna sem getur komið fram við lága skammta
- hindrun á samdrætti legsins sem seinkar eða dregur fæðingu á langinn.

Síðasti þriðjungur meðgöngu er því frábending gegn notkun íbúprófens (sjá kafla 4.3).

Brjóstagið

Íbúprófen berst í brjóstamjólki en áhætta fyrir barn á brjósti virðist vera lítil við venjulega meðferðarskammta og skammtíma meðferð. Ef lengri meðferð er ávísað skal meta hvort hætta þurfi brjóstagið.

Frjósemi

Visbendingar eru um að lyf sem hamla nýmyndun cýklóoxýgenasa/prostaglandíns geti skert frjósemi hjá konum með áhrifum á egglos. Þetta gengur til baka þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4). Hjá konum sem eiga í erfiðleikum með að verða þungaðar eða eru í rannsóknum vegna hugsanlegrar ófrjósemi á að meta hvort hætta eigi íbúprófen meðferð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aukaverkanir á miðtaugakerfi s.s. þreyta eða svimi geta komið fram við hærri skammta af íbúprófni, því getur hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla verið skert í stökum tilfellum. Þetta á enn frekar við ef áfengi er notað samhliða.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem sjást eru á meltingarveg. Sár, rof eða blæðingar í meltingarvegi geta stundum verið banvæn, einkum hjá öldruðum einstaklingum (sjá kafla 4.4). Ógleði, uppköst, niðurgangur, uppþemba, harðlífi, meltingartruflanir, kviðverkir, tjörukenndar hægðir, blóðug uppköst, sáramunnbólga, versnandi ristilbólga og Crohns sjúkdómur (sjá kafla 4.4) hafa komið fram. Tilfelli magabólgu hafa sjaldan komið fram.

Aukaverkanir eru yfirleitt skammtaháðar. Hætta á blæðingu í meltingarvegi fer sérstaklega eftir skammtastærðum og lengd meðferðar.

Taflan hér að neðan sýnir aukaverkanir vegna íbúprófens flokkaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkun
--------------	-------	------------

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Koma örsjaldan fyrir	Versnun bólgu er tengist sýkingum (t.d. drepmyndandi fellsbólgu (necrotising fasciitis)) samhliða notkun NSAID-lyfja hefur komið fram. Þetta tengist mögulega verkunarmáta NSAID-lyfja. Einkenni heilahimnubólgu án sýkingar, með stífni í hnakka, höfuðverk, ógleði, uppköstum, hita eða skertri meðvitund hefur komið fram við notkun íbúprófens. Sjúklingar með sjálfsmæmissjúkdóma (rauða úlfa, blandaðan bandvefssjúkdóm) virðast eiga þetta frekar á hættu
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Truflun á blóðmyndun (vanmyndunarblóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, blóðlýsublóðleysi). Fyrstu teikn geta verið: hiti, særindi í hálsi, grunn sár í munni, einkenni sem líkjast flensu, verulegt þróttleysi, blóðnasir og blæðingar í húð
	Tíðni ekki þekkt	Daufkyrningafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð á borð við ofsakláða, kláða, purpura og útpot auk astmakasta (stundum ásamt lágþrýstingi)
	Mjög sjaldgæfar	Rauðir úlfar
	Koma örsjaldan fyrir	Alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einkennin geta m.a. verið eftirfarandi: andlitsbjúgur, þroti í tungu, þroti innan barkakýlis ásamt þrengingu öndunarvega, mæði, hraðtaktur, lækkun blóðþrýsting í lífshættulegt lost
Geðræn vandamál	Mjög sjaldgæfar	Þunglyndi, rugl, ofskynjanir
	Koma örsjaldan fyrir	Geðraskanir
	Tíðni ekki þekkt	Kvíði
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, svefnhöfgi, svimi, þreyta, æsingur, sundl, svefnleysi, pirringur
	Koma örsjaldan fyrir	Heilahimnubólga án sýkingar
	Tíðni ekki þekkt	Sjóntaugarbólga, náladofi
Augu	Sjaldgæfar	Sjóntruflanir
	Mjög sjaldgæfar	Eitrunarblinda (toxic amblyopia)
Eyru og völundarhús	Koma örsjaldan fyrir	Suð fyrir eyrum
	Tíðni ekki þekkt	Heyrnarskerðing
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Nefslímubólga, berkjukrampi

Meltingarfæri	Mjög algengar	Meltingarfærakvillar s.s. brjóstsviði, meltingartruflanir, kviðverkir og ógleði, uppköst, uppþemba, niðurgangur, harðlífi
	Algengar	Sár í meltingarvegi, stundum með blæðingum og rofi (sjá kafla 4.4), dulinn blóðmissir sem getur leitt til blóðleysis, sortusaur, blóðug uppköst, ristilbólga, versnun þarmabólgu sjúkdóma, ristilpokar (colonic diverticula) (rof, fistill)
	Sjaldgæfar	Magabólga
	Koma örsjaldan fyrir	Vélindabólga, brisbólga, þrengingar í þörmum
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Lifrabílu, lifrarskemmdir sérstaklega við langtímanotkun, lifrabílu, bráð lifrabólga, gula
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Ljósnaemi, útbrot
	Koma örsjaldan fyrir	Aukaverkanir í húð (SCARs) (þar á meðal. regnbogaróðasótt, skinnflagningsbólga (exfoliative dermatitis), blöðrumyndun þ.m.t. Stevens-Johnsons heilkenni og eitrunardrep húðþekju) hármíssir, drepmyndandi fellsbólga (necrotising fascitis). Alvarlegar sýkingar í húð ásamt fylgikvillum í mjúkvefjum geta komið fram meðan á hlaupabólusýkingu stendur
	Tíðni ekki þekkt	Lyfjaútbrot með rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS heilkenni), bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP)
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Bjúgmyndun, sérstaklega hjá sjúklingum með slagæðaháþrýsting eða nýrnabilun, nýrungaheilkenni, millivefsbólgu í nýrum sem getur leitt til nýrnabilunar
	Koma örsjaldan fyrir	Nýravörtudrep (renal papillary necrosis) við langtímanotkun (sjá kafla 4.4)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Tíðni ekki þekkt	Lasleiki
Hjarta	Koma örsjaldan fyrir	Hjartsláttarótt, hjartabilun, stíflufleygur í hjartavöðva, bráður lungnabjúgur, bjúgur
	Tíðni ekki þekkt	Kounis heilkenni
Æðar	Koma örsjaldan fyrir	Háþrýstingur, æðabólga

Rannsóknaniðurstöður	Mjög sjaldgæfar	Aukning á þvagefni í blóði, serum transamínasa og alkalískum fosfatasa í blóði, lækkun á gildum hemoglóbíns og blóðkornaskila, hindrun á samloðun blóðflagna, lengdur blæðingartími, minnkun á kalsíum í sermi, aukning á þvagsýru í sermi
----------------------	-----------------	--

Klínískar rannsóknir og niðurstöður faraldsfræðirannsókna benda til þess að langtíma notkun á íbúprófeni, einkum í stórum skömmtum (2.400 mg/sólarhring), kunni að tengjast lítið aukinni áhættu á segamyndun í slagæðum (til dæmis hjartadrepni eða heillaslagi) (sjá kafla 4.4).

Bjúgur, háþrýstingur og hjartabilun hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með NSAID-lyfjum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Eituráhrif

Hætta á einkennum við >80-100 mg/kg skammta. Við >200 mg/kg skammta eykst hætta á alvarlegum einkennum, þó er töluverður munur á milli einstaklinga. 560 mg/kg skammtur hjá 15 ára barni leiddi til alvarlegrar eitrunar, 3,2 g skammtur hjá 6 ára barni leiddi til vægrar til miðlungs mikillar eitrunar, 2,8-4 g skammtur hjá 1½ árs barni og 6 g skammtur hjá 6 ára barni leiddi til alvarlegrar eitrunar, jafnvel eftir magaskolun, 8 g skammtur hjá fullorðnum einstaklingi leiddi til miðlungs eitrunar og >20 g skammtur hjá fullorðnum einstaklingi leiddi til mjög alvarlegrar eitrunar. 8 g skammtur gefinn 16 ára einstaklingi hafði áhrif á nýru og 12 g skammtur samhliða neyslu áfengis hjá unglingi leiddi til bráðs pípludreps (acute tubular necrosis).

Einkenni

Helstu einkenni sem sjúklingar finna fyrir eru tengd meltingarkerfinu, t.d. ógleði, kviðverkir, uppköst (hugsanlega með blóði), höfuðverkur, eyrnasuð, ruglingur og augntín. Við hærri skammta meðvitundarleysi og krampar (aðallega hjá börnum). Hægsláttur, lækkun blóðþrýstings. Efnaskiptablóðsýring, natriumdreyri, áhrif á nýru, blóðmiga. Möguleg áhrif á lifur. Einhverjar tilkynningar hafa borist um lækkaðan líkamshita og brátt andnauðarheilkenni (ARDS). Langvarandi notkun stærri skammta en ráðlagðir eru eða ofskömmun getur valdið nýrnápíplublóðsýringu og blóðkalíumlækkun.

Meðferð

Magaskolun og gjöf lyfjakola ef þörf er á. Ef um er að ræða vandamál í meltinarvegi skal gefa sýrubinandi lyf. Í tilfellum lágþrýstings skal gefa vökva í æð og hjartasamdráttarlyf ef þörf er á. Tryggja þarf nægilega þvagræsingu. Viðeigandi meðferð vegna leiðréttingar á blóðsalta og sýru-basa jafnvægi. Önnur einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bólguþeyðandi lyf og gigtarlyf, própíónsýruafleiður, íbúprófen, ATC flokkur: M01AE01.

Íbúprófen er NSAID-lyf með bólgueyðandi, verkjastillandi og hitalækkandi áhrif. Dýratilraunir benda til að íbúprófen sé virkur hemill á myndun prostaglandína. Hjá mönnum dregur íbúprófen úr verkjum sem sennilega stafa af bólgum, eða þrota og hita sem tengist þeim. Íbúprófen hamlar myndun prostaglandína með því að hindra verkun cyklóoxýgenasa. Íbúprófen hefur einnig hamlandi áhrif á ADP (adenosín dífosfat) og kollagen hvataðri samloðun blóðflagna.

Niðurstöður rannsókna benda til þess að íbúprófen geti hamið áhrif lítilla skammta af asetýlsalisýlsýru á samloðun blóðflagna þegar lyfin eru gefin samhliða. Nokkrar rannsóknir á lyfhrifum hafa leitt í ljós að þegar stakir skammtar af 400 mg íbúprófeni voru teknir 8 klukkustundum fyrir eða 30 mínútum eftir hraðlosandi asetýlsalisýlsýruskammt (81 mg), minnkuðu áhrif asetýlsalisýlsýru á myndun thromboxans eða samloðun blóðflagna átti sér stað. Þó að óvissa tengist yfirfærslu þessara upplýsinga yfir á klínískar aðstæður, þá er ekki hægt að útiloka möguleikann á því að regluleg og langvarandi notkun á íbúprófeni kunni að draga úr hjartaverndandi áhrifum lítilla skammta af asetýlsalisýlsýru. Engin klínískt marktæk áhrif eru talin líkleg við notkun íbúprófens stöku sinnum (sjá kafla 4.5).

Íbúprófen hamlar myndun prostaglandína í legi og dregur þannig úr hvíldarþrýstingi og virkum þrýstingi í legi, reglulegum samdráttarhreyfingum í legi og magni prostaglandína sem berast út í blóðrás. Þessar breytingar eru taldar skýra linandi áhrifum íbúprófens á tíðaverki. Íbúprófen hamlar myndun prostaglandína í nýrum, sem getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi, vökvasöfnunar og hjartabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.3). Prostaglandín hafa áhrif á egglos og notkun lyfja sem hafa áhrif á prostaglandínmyndun getur þannig haft áhrif á frjósemi kvenna (sjá kafla 4.4, 4.6, og 5.3).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Íbúprófen frásogast hratt úr meltingarvegi með aðgengi á bilinu 80-90%. Hámarksþéttni í sermi kemur fram einni til tveimur klukkustundum eftir lyfjagjöf. Frásogshraði minnkar við gjöf með fæðu, hámarksþéttni í sermi er lægri og næst hægar en þegar lyfið er tekið inn á fastandi maga. Fæða hefur ekki marktæk áhrif á heildaraðgengi.

Dreifing

Próteinbinding íbúprófens er veruleg (> 99%). Dreifingarrúmmál íbúprófens er 0,1-0,2 l/kg hjá fullorðnum.

Umbrot

Íbúprófen umbrotnar hratt í lifur fyrir tilstilli cýtókróm P450, að mestu CYP2C9, aðallega í tvö óvirk umbrotsefni, 2-hýdroxýíbúprófen og 3-karboxýíbúprófen. Eftir inntöku lyfsins skilst tæplega 90% af íbúprófensskammti út með þvagi sem oxað umbrotsefni og glúkúrónsambönd þeirra. Mjög lítil hluti íbúprófens skilst út óbreytt með þvagi.

Brotthvarf

Útskilnaður um nýru er bæði hraður og að fullu. Helmingunartími brotthvarfs er um það bil 2 klst. Íbúprófens skilst út nánast að fullu 24 klukkustundum eftir síðasta skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ef engin skerðing er á nýrnastarfsemi er aðeins lítil, klínískt ómarktækur munur á lyfjahvörfum og útskilnaði í þvagi milli ungra og aldra einstaklinga.

Börn

Altæk útsetning fyrir íbúprófeni eftir þyngdarleiðrétta meðferðarskammta (5 mg/kg til 10 mg/kg líkamsþyngdar) hjá börnum 1 árs eða eldri virðist svipuð og hjá fullorðnum.

Börn á aldrinum 3 mánaða til 2,5 árs virtust hafa meira dreifingarrúmmál (L/kg) og úthreinsun (L/kg/klst.) íbúprófens en börn >2,5 til 12 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi hefur verið greint frá hækkun á óbundnu (S)-íbúprófeni, hærri AUC gildi fyrir (S)-íbúprófen og aukin AUC hlutföll handhverfa (S/R) samanborið við heilbrigða samanburðarhópa.

Hjá nýrnasjúklingum á lokastigi í blóðskilun var meðalhluftall óbundins íbúprófens um 3% samanborið við um 1% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi getur leitt til uppsöfnunar á umbrotsefnum íbúprófens. Merking þessara áhrifa er óþekkt. Umbrotsefnin má fjarlægja með blóðskilun (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Lifrarsjúkdómur vegna áfengisneyslu með vægt til miðlungs mikilli skerðingu á lifrastarfsemi leiddi ekki til verulegra breytinga á breytum lyfjahvarfa.

Hjá sjúklingum með skorpulifur með miðlungs mikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child Pugh stig 6-10) sem fengu blöndu beggja handhverfa íbúprófens sást að meðaltali 2-föld lenging á helmingunartíma og AUC hlutföll handhverfa (S/R) var marktækt lægra samanborið við heilbrigða viðmiðunarhópa sem bendir til skerðingar á umbroti (R)-íbúprófens í virka (S)-handhverfu (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar aðrar forklínískar upplýsingar eru taldar hafa þýðingu hvað varðar klínískt öryggi en þær sem koma fram í öðrum köflum þessarar samantektar á eiginleikum lyfs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi

Natríumkroskarmellósi

Hýprómellósi

Sterínsýra

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesiumsterat

Filmuhúð fyrir Ibetin 200 mg:

Hýprómellósi

Makrógól

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Járnoxíð gult (E172)

Filmuhúð fyrir Ibetin 400 mg:

Hýprómellósi

Makrógól

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Ibetin 200 mg: 2 ár

Ibetin 400 mg: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/álþynnupakkningar.

Pakkningastærðir:

Ibetin 200 mg: 10, 12, 20, 24, 50 filmuhúðaðar töflur.

Ibetin 400 mg: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy, Prag 10

102 37

Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/22/058/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júlí 2022.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. október 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

3. nóvember 2025.