

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dolerin 500 mg/150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg paracetamol og 150 mg ibuprofen.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat 3,81 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, 19 mm lange med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dolerin er indisert for midlertidig lindring av akutte smerter forbundet med hodepine (ikke migrene), ryggsmerte, tannsmerte, muskelsmerter og vondt hals.

Dolerin er indisert ved feber.

4.2 Dosering og administreringsmåte

Dosering

Til peroral administrering og kortvarig bruk.

Det bør brukes lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4).

Pasienten må kontakte lege hvis symptomene vedvarer i mer enn 3 dager eller forverres, eller hvis legemidlet skal brukes i mer enn 3 dager.

Voksne

Den vanlige dosen er én til to tabletter hver sjette time, etter behov, opptil maksimalt åtte tabletter i løpet av 24 timer.

Barn under 18 år

Dette legemidlet bør ikke brukes av barn under 18 år.

Eldre

Det kreves ingen spesielle dosejusteringer (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter har økt risiko for alvorlige følger av bivirkninger. Hvis NSAID anses nødvendig, skal den laveste effektive dosen brukes i kortest mulig tid. Pasienten skal overvåkes regelmessig for gastrointestinal blødning under behandling med NSAID.

Nedsatt nyrefunksjon

Det skal utvises forsiktighet ved dosering av ibuprofen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseringen skal vurderes individuelt. Dosen skal holdes så lav som mulig, og nyrefunksjonen skal overvåkes (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal paracetamoldosen reduseres:

Glomerulær filtrasjonshastighet	Dose
10–50 ml/min	500 mg hver 6. time
< 10 ml/min	500 mg hver 8. time

Nedsatt leverfunksjon

Det skal utvises forsiktighet ved dosering av ibuprofen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosen skal vurderes individuelt, og dosen skal holdes så lav som mulig (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller Gilberts syndrom bør paracetamoldosen reduseres eller doseintervallet forlenges.

Administreringsmåte

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat, med et fullt glass med vann. For å minimere bivirkninger anbefales det imidlertid at Dolerin tas med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette legemidlet er kontraindisert:

- hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor paracetamol, ibuprofen, andre NSAIDs eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- hos pasienter som har alkoholproblemer da kronisk overdrevet alkoholinntak kan gjøre pasienter disponert for hepatotoksisitet (på grunn av paracetamol)
- hos pasienter som har opplevd astma, urtikaria eller allergiske reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs
- hos pasienter som har hatt eller har gastrointestinal blødning eller magesår
- under tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.6)
- hos pasienter med alvorlig leversvikt eller alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4)
- hos pasienter som har cerebrovaskulær eller annen blødning
- hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser og tilstander som involverer en økt blødningstendens
- hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av Dolerin samtidig med NSAIDs, inkludert cyklooksygenase-2-selektive hemmere og doser med acetylsalisylsyre over 75 mg daglig, bør unngås på grunn av den økte risikoen for alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Samtidig bruk av Dolerin med andre legemidler som inneholder paracetamol, bør unngås på grunn av den økte risikoen for alvorlig leverskade.

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose i kortest mulig tid nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.2, og *Gastrointestinale hendelser* og *Kardiovaskulære trombotiske hendelser* nedenfor). Pasienter som behandles med NSAIDs over tid, bør få regelmessig legetilsyn for å overvåke bivirkninger.

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av paracetamol i høyere doser enn anbefalt kan føre til hepatotokisitet samt leversvikt og død. Pasienter med nedsatt leverfunksjon og en sykehistorie med leversykdom, og som får langvarig behandling med ibuprofen eller paracetamol, bør få leverfunksjonen overvåket regelmessig, da ibuprofen er rapportert å ha mindre og forbigående effekt på leverenzymer.

Alvorlige leverreaksjoner, inkludert gulsott og tilfeller med dødelig hepatitt, selv om de er sjeldne, er rapportert ved ibuprofen som med andre NSAIDs. Behandlingen med ibuprofen bør seponeres dersom unormale leverfunksjonstester vedvarer eller forverres, dersom kliniske tegn og symptomer forenlig med leversykdom utvikler seg, eller hvis systemiske manifestasjoner oppstår (f.eks. eosinofili, utslett osv.). Begge de aktive legemidlene er rapportert å forårsake hepatotokisitet og leversvikt, særlig paracetamol.

Pasienter bør få råd om ikke samtidig å ta andre legemidler som inneholder paracetamol eller ibuprofen.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved administrering av paracetamol til pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Fordi dette kombinasjonslegemidlet inneholder ibuprofen, bør det utvises forsiktighet når behandling med ibuprofen påbegynnes hos pasienter med dehydrering eller nedsatt nyrefunksjon. De to viktigste metabolittene av ibuprofen utskilles hovedsakelig i urinen, og dersom de hoper seg opp, kan det føre til at nyrefunksjonen nedsettes. Betydningen av dette er ukjent. Bruk av NSAIDs kan føre til dårligere nyrefunksjon. Dosen skal holdes så lav som mulig, og nyrefunksjonen skal vurderes før behandlingen påbegynnes og deretter regelmessig.

Metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA) som skyldes pyroglutamat-acidose

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA) forårsaket av pyroglutamat-acidose er rapportert hos pasienter med alvorlig sykdom slik som sterkt nedsatt nyrefunksjon og sepsis, eller hos pasienter med underernæring eller andre årsaker til glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme) som ble behandlet med paracetamol i terapeutisk dose for en lengre periode eller i kombinasjonen paracetamol og flucloxacillin. Dersom HAGMA forårsaket av pyroglutamat-acidose mistenkes, er umiddelbar seponering av paracetamol og nøye overvåkning anbefalt. Måling av 5-oksoprolin i urin kan være nyttig for å identifisere pyroglutamat-acidose som underliggende årsak til HAGMA hos pasienter med multiple risikofaktorer.

Kombinasjonsbruk av ACE-hemmere eller angiotensin-reseptorantagonister, antiinflammatoriske legemidler og tiazid-diuretika

Bruk av et ACE-hemmende legemiddel (ACE-hemmer eller angiotensin-reseptorantagonist), et antiinflammatorisk legemiddel (NSAID eller COX-2-hemmer) og tiazid-diuretikum på samme tid øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon. Dette inkluderer bruk av legemidler med fast kombinasjon som inneholder mer enn én legemiddelklasse. Kombinert bruk av disse legemidlene skal ledsages av økt overvåking av serumkreatinin, særlig ved oppstart av kombinasjonen. Kombinasjonen av legemidler fra disse tre klassene skal brukes med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter eller pasienter med eksisterende nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Ingen justering av doseringen angitt på pakningen er nødvendig for eldre pasienter som trenger behandling med paracetamol. Pasienter som trenger behandling i mer enn 3 dager, skal oppsøke lege for overvåking av tilstanden. Det er imidlertid ikke nødvendig med reduksjon av den anbefalte dosen. Det skal likevel utvises forsiktighet når det gjelder bruk av ibuprofen, da det ikke skal tas av voksne over 65 år uten at komorbiditeter og samtidig medisinerings vurderes, på grunn av en økt risiko for bivirkninger, særlig hjertesvikt, gastrointestinal ulcerasjon og nedsatt nyrefunksjon.

Hematologiske effekter

Bloddyskrasier er sjelden rapportert. Pasienter som får langtidsbehandling med ibuprofen, skal gjennomgå regelmessig hematologisk overvåking.

Koagulasjonsdefekter

Som andre NSAIDs kan ibuprofen hemme blodplateaggregering. Ibuprofen har vist seg å forlenge blødningstid (men innenfor normalområdet) hos normale forsøkspersoner. Ettersom denne forlengede blødningseffekten kan forsterkes hos pasienter med underliggende hemostatiske defekter, bør legemidler som inneholder ibuprofen brukes med forsiktighet hos personer som har koagulasjonsdefekter og personer som får antikoagulasjonsbehandling.

Gastrointestinale hendelser

Øvre gastrointestinale ulcerasjoner, kraftig blødning eller perforering er beskrevet med NSAIDs. Risikoen øker med dose og behandlingsvarighet, og er vanligere hos pasienter over 65 år. Noen pasienter vil oppleve dyspepsi, halsbrann, kvalme, magesmerter eller diaré.

På grunn av ibuprofen bør kombinasjonslegemidlet gis med forsiktighet til pasienter med en sykehistorie med GI-sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) samt hos pasienter med porfyri og vannkopper.

Dette legemidlet skal seponeres hvis det er påvist gastrointestinal blødning.

Kardiovaskulære trombotiske hendelser

Kliniske studier indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel myokardinfarkt eller slag). Samlet vurdert tyder ikke epidemiske studier på at ibuprofen ved lave doser (f.eks. $\leq$ 1200 mg/dag) er assosiert med en økt risiko for arterielle trombotiske hendelser.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt med stuvning (NYHA II-III), etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom skal bare behandles med ibuprofen etter grundig vurdering, og høye doser (2400 mg/dag) bør unngås.

En grundig vurdering må også legges til grunn før oppstart av langtidsbehandling av en pasient med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking), spesielt ved behov for høye doser av ibuprofen (2400 mg/dag).

Det finnes ikke konsistente bevis for at samtidig bruk av acetylsalisylsyre reduserer den mulige økte risikoen for alvorlige kardiovaskulære trombotiske hendelser som er forbundet med bruk av NSAIDs.

Hypertensjon

NSAIDs kan føre til utbrudd av ny hypertensjon eller forverring av eksisterende hypertensjon, og pasienter som tar antihypertensive legemidler samtidig med NSAIDs, kan ha en nedsatt antihypertensiv respons. Forsiktighet er anbefalt ved forskrivning av NSAIDs til pasienter med hypertensjon. Blodtrykket bør overvåkes nøye under oppstart av behandling med NSAID og deretter regelmessig.

Hjertesvikt

Væskeretensjon og ødem er observert hos noen pasienter som tar NSAIDs. Derfor tilrådes forsiktighet hos pasienter med væskeretensjon eller hjertesvikt.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs. Slike bivirkninger kan være dødelige (se pkt.4.8). Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen; de fleste tilfellene oppstår i løpet av første behandlingsmåned. Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved bruk av produkter som inneholder ibuprofen. Ibuprofen bør seponeres umiddelbart hvis det oppstår symptomer på alvorlige hudreaksjoner, slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet. Pasientene bør få informasjon om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og om å kontakte lege så snart de oppdager et hudutslett eller andre tegn på overfølsomhet.

Eksisterende astma

Legemidler som inneholder ibuprofen skal ikke administreres til pasienter med astma som er følsomme overfor acetylsalisylsyre, og slike legemidler skal brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende astma.

Oftalmologiske effekter

Oftalmologiske bivirkninger er observert med NSAIDs. Derfor bør pasienter som utvikler synsforstyrrelser under behandling med legemidler som inneholder ibuprofen, gjennomgå en oftalmologisk undersøkelse.

Åndedrettsforstyrrelser

Hos pasienter som lider av, eller som har en sykehistorie med, bronkospasme eller allergisk sykdom, har NSAIDs vært rapportert å utløse bronkospasme.

SLE og blandet bindevevssykdom

Hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandede bindevevssykdommer, kan det være en økt risiko for aseptisk meningitt (se pkt. 4.8).

Aseptisk meningitt:

Aseptisk meningitt er observert i sjeldne tilfeller hos pasienter som behandles med ibuprofen. Selv om det har høyere sannsynlighet for å forekomme hos pasienter med systemisk lupus erythematosus og lignende vevslidelser, er det rapportert hos pasienter som ikke har noen underliggende kronisk sykdom.

Nedsatt kvinnelig fertilitet

Bruk av legemidlet kan nedsette kvinnelig fertilitet og anbefales ikke hos kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller som er under utredning for infertilitet, bør seponering av legemidlet vurderes.

Potensiell interferens av laboratorieprøver

Når gjeldende analytiske systemer benyttes, forårsaker ikke paracetamol interferens av laboratorieanalyser. Det finnes imidlertid visse metoder der det er en mulighet for laboratorieinterferens, som beskrevet nedenfor:

Urinprøver:

Paracetamol i terapeutiske doser kan påvirke fastsettelsen av 5-hydroksyindolacetatsyre (5HIAA), og gi falske positive resultater. Uriktige konklusjoner kan elimineres ved å unngå inntak av paracetamol i flere timer før og under urinprøvetakingen.

Maskering av symptomer på underliggende infeksjoner

Ibuprofen kan maskere symptomer på infeksjon, noe som kan føre til forsinket oppstart av riktig behandling og dermed forverre følgene av infeksjonen. Dette er observert ved bakteriell samfunnservervet lungebetennelse og bakterielle komplikasjoner til varicella. Når ibuprofen brukes til lindring av feber og smerter relatert til en infeksjon, anbefales overvåking av infeksjonen. Ved behandling utenfor sykehus skal pasienten kontakte lege dersom symptomer vedvarer eller forverres.

Forsiktighetsregler

Etter langvarig behandling (> 3 måneder) med analgetika med bruk annenhver dag eller oftere, kan hodepine oppstå eller forverres. Hodepine forårsaket av overforbruk av analgetika (MOH – legemiddelutløst hodepine) skal ikke behandles ved å øke dosen. I slike tilfeller skal bruken av analgetika seponeres i samråd med en lege.

For å unngå forverring av sykdom eller binyreinsuffisiens skal pasienter som har fått langvarig behandling med kortikosteroider, få behandlingen trappet ned langsomt istedenfor at den seponeres brått når legemidler som inneholder ibuprofen, legges til i behandlingsprogrammet.

En filmdrasjert tablett inneholder 3,81 mg laktose, tilsvarende 30,48 mg laktose per maksimale anbefalte daglige dose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en sjelden form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dette legemidlet (som andre legemidler som inneholder paracetamol og/eller ibuprofen) skal ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder paracetamol og/eller ibuprofen, på grunn av den økte risikoen for alvorlige bivirkninger.

Ibuprofen:

Som med andre legemidler som inneholder ibuprofen skal følgende kombinasjoner med Dolerin unngås:

Dikumarol-gruppen: NSAIDs kan øke effekten av antikoagulanter som warfarin. Eksperimentelle studier viser at ibuprofen forsterker effektene av warfarin på blødningstid. NSAIDs og dikumarol-gruppen metaboliseres av samme enzym, CYP2C9.

Blodplatehemmere: NSAIDs skal ikke kombineres med blodplatehemmer som tiklopidin, på grunn av den ekstra hemmingen av blodplatefunksjonen (se nedenfor).

Metotreksat: NSAIDs hemmer den tubulære utskillelsen av metotreksat, og enkelte metabolske interaksjoner med redusert clearance av metotreksat kan også oppstå som et resultat av dette. Derfor skal man alltid unngå å forskrive NSAIDs ved høydosebehandling med metotreksat (se nedenfor).

Acetylsalisylsyre: Samtidig administrasjon av ibuprofen og acetylsalisylsyre er generelt ikke anbefalt på grunn av muligheten for økte bivirkninger.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan utkonkurrere og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de gis samtidig. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolasjon av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan man ikke utelukke at jevnlig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Det vurderes ikke som sannsynlig at det vil være klinisk relevante effekter ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Hjerteglykosider: NSAIDs kan forsterke hjertesvikt, redusere glomerulær filtrasjon og øke nivået av hjerteglykosider i plasma (f.eks. digoksin).

Mifepriston: En redusert effekt av legemidlet kan teoretisk oppstå på grunn av antiprostaglandin-egenskapene til ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre. Begrensede data antyder at samtidig administrering av NSAIDs på dagen for administrering av prostaglandin ikke påvirker negativt effektene av mifepriston eller prostaglandin på hjernens modning eller livmorens kontraktilitet, og ikke reduserer den kliniske effekten av medisinsk terminering av graviditet.

Sulfonylureapreparater: Det er sjeldne rapporter om hypoglykemi hos pasienter på behandling med sulfonureapreparater som får ibuprofen.

Zidovudin: Det er bevis for en økt risiko for hemartrose og hematom hos HIV(+)-hemofilikere som får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

Kinoloneantibiotika: Dyrestudier har vist at NSAIDs kan øke risikoen for kramper når det administreres samtidig med kinolonantibiotika. Pasienter som bruker NSAIDs og kinoloner samtidig, kan ha større sjanser for å få kramper.

Følgende kombinasjoner med Dolerin kan kreve dosejustering:

NSAIDs kan motvirke effekten av diuretika og andre antihypertensive midler.

NSAIDs kan redusere utskillelsen av aminoglykosider.

Barn: Det bør utvises forsiktighet ved samtidig behandling med ibuprofen og aminoglykosider.

Litium: Ibuprofen reduserer clearance av litium via nyrene, og derfor kan litiumnivåene i serum øke. Kombinasjonen bør unngås med mindre det kan utføres regelmessige kontroller av litium i serum og det er mulig å redusere litiumdosen.

ACE-hemmere og angiotensin-II-antagonister:

Det er en økt risiko for akutt nyresvikt, vanligvis reversibel, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte og/eller eldre pasienter) når behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II-antagonister gis samtidig med NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere.

Kombinasjonen bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, særlig eldre pasienter. Pasienter skal være tilstrekkelig hydrert, og en kontroll av nyrefunksjonen bør vurderes etter igangsetting av kombinasjonsbehandling og regelmessig under behandlingen (se pkt. 4.4).

Betablokkere: NSAIDs motvirker den antihypertensive effekten av beta-adrenoceptorblokkere.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs): Både SSRIs og NSAIDs medfører en økt blødningsrisiko, f.eks. fra mage-tarm-kanalen. Risikoen økes ved kombinasjonsbehandling. Mekanismen kan muligens kobles til redusert serotoninopptak i blodplatene (se pkt. 4.4).

Ciklosporin: Man antar at samtidig administrering av NSAIDs og ciklosporin kan øke risikoen for nefrotoksisitet på grunn av redusert syntese av prostasykliner i nyrene. Derfor bør nyrefunksjonen overvåkes nøye ved kombinasjonsbehandling.

Kaptopril: Eksperimentelle studier viser at ibuprofen motvirker effekten av kaptopril på utskillelsen av natrium.

Kolestyramin: Samtidig administrering av ibuprofen og kolestyramin forsinker og reduserer (med 25 %) absorpsjonen av ibuprofen. Disse legemidlene skal gis med et intervall på minst 2 timer.

Tiazider, tiazidrelaterte preparater og sløyfediuretika: NSAIDs kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens gjennom hemming av prostaglandinsyntesen. De kan også motvirke den antihypertensive effekten av tiazider.

Takrolimus: Man antar at samtidig administrering av NSAIDs og takrolimus kan øke risikoen for nefrotoksisitet på grunn av redusert syntese av prostasykliner i nyrene. Derfor bør nyrefunksjonen overvåkes nøye ved kombinasjonsbehandling.

Metotreksat: Risikoen for en potensiell interaksjon mellom NSAID og metotreksat skal også tas i betraktning i forbindelse med lavdosebehandling med metotreksat, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen bør overvåkes når det gis kombinasjonsbehandling. Det bør utvises forsiktighet hvis både NSAID og metotreksat gis innenfor 24 timer, da nivåene av metotreksat i plasma kan øke og føre til økt toksisitet (se over).

Kortikosteroider: Samtidig behandling gir en økt risiko for gastrointestinal ulcerasjon eller blødning.

Blodplatehemmere: Økt risiko for gastrointestinal blødning (se over).

CYP2C9-hemmere: Samtidig administrering av ibuprofen med CYP2C9-hemmere kan øke eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol og flukonazol (CYP2C9-hemmere) er det vist en økt eksponering av S(+)-ibuprofen med ca. 80 til 100 %. Reduksjon av ibuprofendosen bør vurderes når potente CYP2C9-hemmere administreres samtidig, særlig når det administreres høydose ibuprofen med enten vorikonazol eller flukonazol.

Paracetamol:

Probenecid hemmer bindingen av paracetamol til glukuronsyre, noe som fører til en reduksjon i paracetamol-clearance med en faktor på ca. 2. Hos pasienter som samtidig tar probenecid, bør paracetamoldosen reduseres.

Enzyminduserende legemidler som visse antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) reduserte plasma-AUC av paracetamol til ca. 60 % i farmakokinetiske studier. Andre stoffer med enzyminduserende egenskaper (dvs. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kunne også føre til reduserte konsentrasjoner av paracetamol. I tillegg er risikoen for leverskade under behandling med maksimalt anbefalt paracetamoldose trolig høyere hos pasienter som får enzyminduserende legemidler.

Zidovudin kan påvirke metabolismen av paracetamol og omvendt, noe som kan øke toksisiteten for begge.

Gjentatt inntak av paracetamol i mer enn én uke forsterker effektene av antikoagulantia, særlig warfarin. Langvarig administrering av paracetamol hos pasienter som får behandling med antikoagulantia bør derfor foregå under medisinsk tilsyn. Effekten kan oppstå allerede ved daglige doser på 1,5–2 g i 5–7 dager. Hvis paracetamol brukes i doser på > 2 g daglig, skal INR-verdiene (International Normalized Ratio) overvåkes. Tilfeldig bruk av paracetamol har ingen signifikant effekt på blødningstendens.

Samtidig inntak av legemidler som akselererer gastrisk tømming, som metoklopramid eller domperidon, akselererer absorpsjonen og inntreden av effekt av paracetamol.

Kolestyramin kan redusere absorpsjonen av paracetamol og skal derfor ikke administreres før etter en time etter administrering av paracetamol. Isoniazid kan påvirke farmakokinetikken til paracetamol med mulig potensiering av levertoksitet.

Samtidig inntak av legemidler som forsinke gastrisk tømming, kan forsinke absorpsjonen og inntreden av effekt av paracetamol.

Paracetamol kan påvirke farmakokinetikken til kloramfenikol. Overvåking av kloramfenikolnivået i plasma anbefales hvis paracetamol kombineres med kloramfenikolinjeksjon.

Etylalkohol potensierer paracetamoltoksitet, muligens ved å indusere hepatisk produksjon av paracetamolderiverte hepatotoksiske legemidler.

Forsiktighet skal utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloksacillin, da samtidig inntak har blitt forbundet med metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Påvirkning på laboratorieprøver

Inntak av paracetamol kan påvirke tester for urinsyre ved bruk av fosforwolframsyre og blodsukkertester ved bruk av glukose-oksidas-peroksidase.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For ibuprofen

Hemming av prostaglandinsyntese kan ha en negativ påvirkning på graviditet og/eller fosterutvikling. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og hjertemisdannelser og gastroschise etter bruk av en prostaglandinsyntesehemmer tidlig i graviditeten. Den absolutte risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte fra under 1 % opp til ca. 1,5 %. Det antas at risikoen øker med dose og behandlingsvarighet. Hos dyr har administrering av prostaglandinsyntesehemmere vist å resultere i økt pre- og post-implantasjonstap og embryo/føtal død. Det er dessuten rapportert økte forekomster av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære misdannelser, hos dyr som ble gitt en prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

Bruk av Dolerin etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg har det vært rapporter om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste forsvant etter avsluttet behandling. Dolerin skal derfor ikke brukes under første og andre trimester av svangerskapet hvis ikke strengt nødvendig.. Hvis ibuprofen brukes av en kvinne som forsøker å bli gravid, eller under første og andre trimester av graviditeten, skal dosen holdes så lav som mulig og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Prenatal overvåking for oligohydroamnion og ductus arteriosus innsnevring bør vurderes etter eksponering for ibuprofen i flere dager fra svangerskapsuke 20 og utover. Ibuprofen bør seponeres hvis det oppdages oligohydroamnion eller ductus arteriosus innsnevring.

I løpet av tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere eksponere fosteret for:

- kardiopulmonær toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og lungehypertensjon)
- nedsatt nyrefunksjon (se ovenfor)

mor og den nyfødte, ved endt graviditet, for:

- mulig forlengelse av blødningstid, en antiaggregerende effekt som kan oppstå også ved svært lave doser.
- hemming av livmorsammentrekning som resulterer i forsinket eller forlenget fødsel

Derfor er ibuprofen kontraindisert under tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3).

For paracetamol

En stor mengde data på gravide kvinner indikerer hverken misdannelser eller toksisitet hos foster eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol *in utero* viser ikke entydige resultater. Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektive dose i kortest mulig tid og med lavest mulig frekvens.

Amming

Paracetamol utskilles i morsmelk, men ikke i en klinisk signifikant mengde, og tilgjengelige publiserte data kontraindiserer ikke amming.

Ibuprofen og dets metabolitter kan gå over i morsmelk i svært små mengder. Ingen skadelige effekter på spedbarn er kjent.

I lys av den ovennevnte dokumentasjonen er det ikke nødvendig å avbryte ammingen for kortvarig behandling med den anbefalte dosen av dette legemidlet.

Fertilitet

Bruk av legemidlet kan nedsette kvinnelig fertilitet og anbefales ikke hos kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller som er under utredning for infertilitet, bør seponering av legemidlet vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ibuprofen har generelt ingen negativ påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Men ettersom bivirkninger som fatigue (tretthet), svimmelhet (rapportert som vanlig) og synsforstyrrelser (rapportert som mindre vanlig) kan oppstå ved høye doser, kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner bli nedsatt hos noen pasienter.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier med Dolerin har ikke antydnet noen andre bivirkninger enn de som oppstår for paracetamol alene eller ibuprofen alene.

Bivirkningene er listet opp nedenfor etter MedDRA-organklassessystem og absolutt hyppighet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner er rapportert.

Kliniske studier indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel myokardinfarkt eller slag) (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: nøytropeni, agranulocytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi (noen ganger Coombs-positiv), trombocytopeni med eller uten purpura, leukopeni, pancytopeni, eosinofili og reduksjon i hemoglobin og hematokrit, epistakse, menoragi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: allergiske reaksjoner: syndrom med abdominalsmerter, feber, frysninger, kvalme og oppkast, anafylakse og bronkospasme, serumsykdom, lupus erythematosus-syndrom, Henoch-Schönlein-vaskulitt, angioødem Svært sjeldne: overfølsomhetsreaksjoner, hudutslett og kryssensitivitet med sympatomimetika
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne: metabolsk acidose, hypokalemi Mindre vanlige: gynekomasti, hypoglykemisk reaksjon Ikke kjent: Metabolsk acidose med høyt aniongap
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne: forvirring, depresjon, søvnvansker, irritabilitet, angst, rastløshet, eksitabilitet

Nevrologiske sykdommer	Vanlige: svimmelhet, hodepine, nervøsitet, vertigo, fatigue, agitasjon, irritabilitet Mindre vanlige: depresjon, søvnløshet, forvirring, følelsesmessig labilitet, døsighet Sjeldne: parestesi, hallusinasjoner, unormale drømmer Svært sjeldne: paradoksal stimulering, optisk nevritt, forringet psykomotorikk, ekstrapyramidale effekter, tremor og kramper Ikke kjent: aseptisk meningitt
Øyesykdommer	Mindre vanlige: amblyopi (tåket og/eller redusert syn, skotom og /eller endringer i fargesyn), vanligvis reversibelt ved opphør av behandling
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige: tinnitus
Hjertesykdommer	Vanlige: ødem, væskeretensjon (vanligvis reversibelt ved seponering) Mindre vanlige: arytmi (sinustakykardi, sinusbradykardi) Svært sjeldne: palpitasjoner, takykardi, arytmi og andre hjertedysrytmier, hypertensjon og hjertesvikt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige: fortykket sekret fra pusterøret Svært sjeldne: astma, forverring av astma, bronkospasme og dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, kvalme, mageubehag; oppkast, forstoppelse, unormale kramper eller smerter, fullhet i mage-tarm-kanalen (oppblåsthet og flatulens) Mindre vanlige: peptisk ulcer, perforasjon eller gastrointestinal blødning, blod i avføring, hematemese, noen ganger dødelig, særlig hos eldre; ulcerøs stomatitt og forverring av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom; gastritt, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne: unormal leverfunksjon, hepatitt og gulsott; leversvikt, hepatisk nekrose og leverskade
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: utslett (inkludert makulopapuløs type), pruritus, angioødem og hevelse i ansiktet Mindre vanlige: vesikulobulløse utbrudd, urtikari, erythema multiforme, alopesi, fotoallergiske hudreaksjoner Svært sjeldne: hyperhydrose, eksfoliativ dermatose, nekrotiserende fasciitt, bulløse reaksjoner, inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Ikke kjent: Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom). Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: urinretensjon, ødem, nefrotisk syndrom, interstitial nefritt Svært sjeldne: nefrotoksisitet og akutt og kronisk nyresvikt, akutt tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet	Svært sjeldne: søvnighet og uvelhet Ikke kjent: hypotermi
Undersøkelser	Vanlige: økt alaninaminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase og unormale leverfunksjonstester, økt kreatinin i blodet og økt mengde urinstoff i blodet Mindre vanlige: økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt kreatininfosfokinase i blodet, økt hemoglobin og blodplattetall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Metabolsk acidose med høyt aniongap

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose er observert hos pasienter med risikofaktorer og som bruker paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamat-acidose kan forekomme som en konsekvens av lave glutatation-nivåer hos disse pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Paracetamol

Symptomer

I mange tilfeller av paracetamoloverdose er det ofte ingen tidlige symptomer. Blekhet, kvalme, oppkast, anoreksi og abdominalsmerter er tidlige symptomer på overdosering av paracetamol. Leverskade kan bli synlig omtrent 12 til 48 timer etter inntak. Unormal glukosemetabolisme og metabolsk acidose kan oppstå. Ved alvorlig forgiftning kan leversvikt utvikle seg til encefalopati, blødning, hypoglykemi, cerebralt ødem og død. Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, sterkt antydnet av smerter i lenderegionen, hematuri og proteinuri, kan utvikle seg også i fravær av alvorlig leverskade. Hjertearytmier og pankreatitt er rapportert.

Behandling

På grunn av forskjeller i retningslinjer for behandling av overdosering av paracetamol i de ulike medlemslandene, i tillegg til kontinuerlig oppdatering av behandlingsanbefalinger, bør den nasjonale Giftinformasjonen kontaktes for den senest oppdaterte anbefalingen for behandling av paracetamoloverdose.

Umiddelbar behandling er vesentlig i behandlingen av en overdose av paracetamol. Tross manglende tidlige, signifikante symptomer skal pasientene henvises til sykehus straks for umiddelbart medisinsk tilsyn.

Hvis det er mistanke om akutt overdose av paracetamol eller forskjøvet ("staggered") overdose av paracetamol, bør behandling med N-acetylcystein igangsettes umiddelbart.

Behandling med aktivt kull skal vurderes hvis overdosen er tatt for mindre enn 1 time siden.

N-acetylcystein skal doseres basert på vektbaserte doseringstabeller for acetylcystein for voksne og barn, som finnes i preparatomtalen til N-acetylcystein eller i nasjonale retningslinjer for behandling.

Varigheten på behandlingen med N-acetylcystein avhenger av graden av leverskade og bør samsvare med nasjonale retningslinjer.

En avdeling for leversykdommer bør kontaktes ved

- tegn på hepatocellulær skade (forhøyet ALAT) og kritisk påvirkede koaguleringsparametre (INR > 1,6)
- nedsatt nyrefunksjon og/eller metabolsk acidose, som ikke kan korrigeres med væske
- encefalopati

Ibuprofen

Hos barn kan inntak av mer enn 400 mg/kg gi symptomer. Hos voksne er responsdosen mindre tydelig. Halveringstiden ved overdose er 1,5–3 timer.

Symptomer

De fleste pasientene som har inntatt klinisk betydelige doser av NSAIDs, vil ikke utvikle noe annet enn kvalme, oppkast, epigastriske smerter eller, mer sjelden, diaré. Tinnitus, hodepine og gastrointestinal blødning er også mulig. Ved mer alvorlig forgiftning ses toksisitet i sentralnervesystemet, manifestert som døsighet, noen ganger eksitasjon og desorientering eller koma. Noen ganger utvikler pasienter kramper. Ved alvorlig forgiftning kan metabolsk acidose forekomme, og protrombintiden/INR kan forlenges, trolig på grunn av interferens med virkningen av sirkulerende koagulasjonsfaktorer. Hypotermi har blitt rapportert etter inntak av ibuprofen ved toksiske doser, men også ved terapeutiske doser. Akutt nyresvikt og leverskade kan forekomme. Forverring av astma er mulig hos astmatikere.

Langvarig bruk av høyere doser enn anbefalt eller av overdose kan føre til renal tubulær acidose og hypokalemi.

Behandling

Behandlingen skal være symptomatisk og støttende og inkludere opprettholdelse av åpne luftveier og overvåking av hjerte og vitale tegn til de er stabile. Vurder oral administrering av aktivert kull hvis pasienten møter opp innen 1 time etter inntak av en potensielt giftig mengde. Hvis krampene er hyppige eller forlengede, skal de behandles med intravenøs diazepam eller lorazepam. Gi bronkodilatorer mot astma. Gjenoppvarming ved hypotermi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Paracetamol, kombinasjoner ekskludert psykoleptika. ATC-kode: N02B E51.

Virkningsmekanisme

Selv om det eksakte stedet og mekanismen til analgetisk virkning av paracetamol ikke er klart definert, synes det som det induserer analgesi ved å heve smerteterskelen. Den potensielle mekanismen kan involvere hemming av nitrogenoksid signalveien mediert av en rekke reseptorer for nevrotransmittere, inkludert N-metyl-D-aspartat og substans P.

Ibuprofen er et propionsyrederivat med analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk aktivitet. Legemidlets terapeutiske effekt som et NSAID kommer av at det hemmer effekten på enzymet cyklooksygenase og fører til reduksjon av prostaglandinsyntesen.

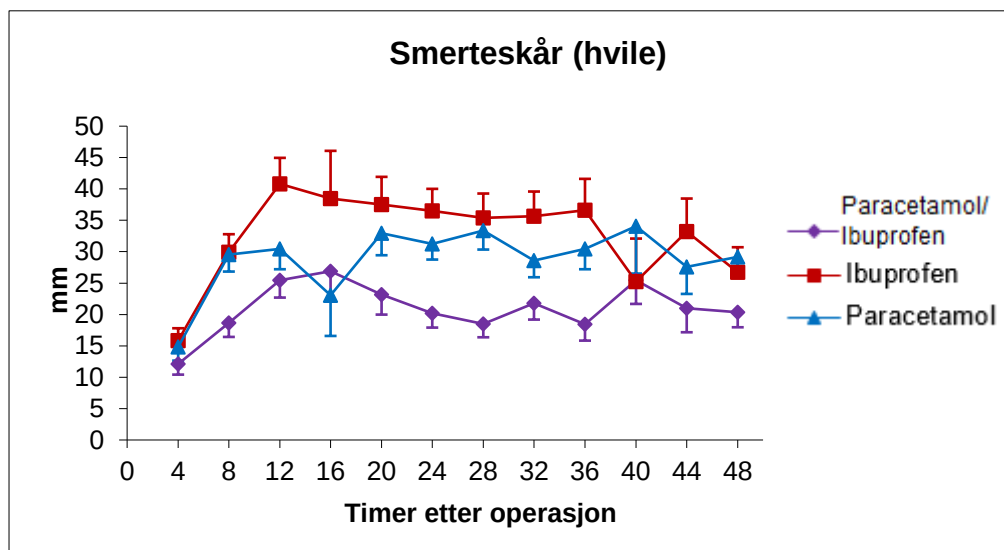
Man tror at den eksakte virkningsmekanismen til ibuprofen er gjennom perifer hemming av cyklooksygenaser og påfølgende hemming av prostaglandinsyntesen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Randomiserte, dobbeltblinde studier ble utført med kombinasjonen ved bruk av akutt dental smertemodellen for postoperativ smerte. Studiene viste at:

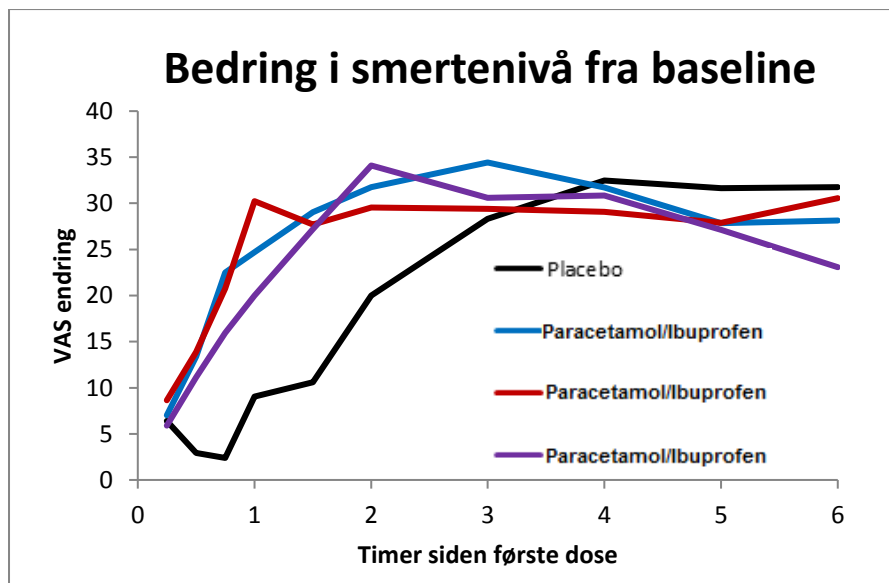
- over 48 timer hadde dette legemidlet en raskere inntreden av virkning enn noen av de to virkestoffene, og ga bedre analgesi enn den samme daglige dosen med paracetamol (ved hvile: $p=0,007$, 90 % KI [mm]: -20,04, -4,10, ved aktivitet, $p=0,006$, 90 % KI [mm]: -21,54, -4,58) og ibuprofen (ved hvile $p=0,003$, 90 % KI [mm]: -21,54, -4,58, ved aktivitet, $p=0,007$, 90 % KI [mm]: -22,09, 4,56).

Plott over smerteskår— Skår i løpet av hver 4-timers periode etter operasjon



- Alle de tre evaluerte dosene (halv tablett eller én tablett eller to tabletter) var effektive ved sammenligning med placebo (to tabletter: $p=0,004$, 95 % KI [mm/t]: -23,32, -4,66; én tablett: $p=0,002$, 90 % KI [mm/t]: -20,78, -4,84; halv tablett: $p=0,002$, 95 % KI [mm/t]: -20,73, -4,51) og den høyeste dosen [to tabletter] hadde den høyeste responsraten (50 %, $p=0,003$), laveste maksimale VAS smerteskår ($p=0,009$, 95 % KI [mm]: -17,73, -2,41), lengste tid til nødmedisin ($p=0,001$, 95 % KI [t]: 2,27, 12,41) og laveste % av pasienter som krevde nødmedisin (53,3 %, $p=0,007$). Alle disse tiltakene var signifikant forskjellig fra placebo ($p < 0,05$).

Forskjeller i smerteintensitet etter behandlingsgruppe de første seks timene etter første dose



Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan utkonkurrere og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de gis samtidig. Noen farmakodynamiske studier viser at når en enkel dose ibuprofen på 400 mg ble tatt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter dosering med hurtigvirkende acetylsalisylsyre (81 mg), ble effekten av acetylsalisylsyre på tromboksanformasjon og blodplateaggregering nedsatt. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolasjon av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan en ikke utelukke at jevnlig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Det vurderes ikke som sannsynlig at det vil være klinisk relevante effekter ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Både paracetamol og ibuprofen absorberes lett fra mage-tarm-kanalen med maksimal plasmakonsentrasjon omtrent 10 til 60 minutter etter oral administrering.

Distribusjon

Som for alle legemidler som inneholder paracetamol, fordeles kombinasjonslegemidlet til de fleste kroppsvev.

Biotransformasjon

Paracetamol metaboliseres utstrakt i leveren og utskilles i urinen, hovedsakelig som inaktive glukoronid- og sulfatkonjugater. Mindre enn 5 % utskilles uforandret. Metabolittene av paracetamol inkluderer et mindre, hydroksylert mellomprodukt som har hepatotoksisk aktivitet. Dette aktive mellomproduktet detoxifiseres ved konjugering med glutathion. Det kan imidlertid akkumuleres etter overdosering med paracetamol, og hvis det ikke behandles, kan det forårsake alvorlig og irreversibel leverskade.

Paracetamol metaboliseres ulikt av premature barn, nyfødte og små barn sammenlignet med voksne, og sulfatkonjugatet er det mest fremtredende.

Ibuprofen bindes i stor grad (90–99 %) til plasmaproteiner og metaboliseres utstrakt til inaktive stoffer i leveren, hovedsakelig via glukoronidering.

Metabolismeveiene til paracetamol og ibuprofen er distinkte, og det skal ikke være noen legemiddelinteraksjoner der metabolismen av den ene påvirker metabolismen av den andre. En

formell studie som brukte leverenzymmer fra mennesker til å undersøke en slik mulighet, fant ikke noen potensiell legemiddelinteraksjon på metabolismeveiene.

I en annen studie ble effekten av ibuprofen på den oksidative metabolismen av paracetamol undersøkt hos friske, frivillige under fastende betingelser. Studieresultatene indikerte at ibuprofen ikke endret mengden av paracetamol som gjennomgikk oksidativ metabolisme, da mengden av paracetamol og dets metabolitter (glutathion-, mercapturat-, cystein-, glukuronid- og sulfat-paracetamol) var lik når de ble administrert alene, som paracetamol, eller med samtidig administrering av ibuprofen (som en fast kombinasjon i Dolerin). Denne studien fjerner enhver ytterligere hepatisk risiko fra den hepatotoksiske metabolitten NAPQI fra paracetamol hvis det administreres sammen med ibuprofen.

Eliminasjon

Elimineringshalveringstiden til paracetamol varierer fra rundt 1 til 3 timer.

Både de inaktive metabolittene og en liten mengde uforandret ibuprofen utskilles raskt og fullstendig via nyrene, med 95 % av den administrerte dosen eliminert i urinen innen fire timer etter inntak. Elimineringshalveringstiden til ibuprofen er i området 1,9 til 2,2 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

En spesifikk studie for å undersøke mulige effekter av paracetamol på plasmaclearance av ibuprofen og omvendt, identifiserte ingen legemiddelinteraksjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelig.

Den toksikologiske sikkerhetsprofilen til ibuprofen og paracetamol har blitt fastslått i dyrestudier og hos mennesker i utstrakt klinisk erfaring. Det er ingen nye, relevante prekliniske data som kommer i tillegg til de data som allerede er presentert i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Maisstivelse, pregelatinisert
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
HPMC 2910/Hypromellose 15cP (E464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Makrogol/PEG-4000
Natriumsitratdihydrat (E331)
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser:

PVC/aluminiumsbliester i pakninger med 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharma Nordic AS

Storgata 38

6002 Ålesund

Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10360

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juni 2016

Dato for siste fornyelse: 19. august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

15.01.2025