

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBUPROFEN Alkaloid-INT, 200 mg, tabletki powlekane  
IBUPROFEN Alkaloid-INT, 400 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBUPROFEN Alkaloid-INT, 200 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg ibuprofenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 72,22 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki.

IBUPROFEN Alkaloid-INT, 400 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg ibuprofenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 144,43 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

- Tabletki powlekana

IBUPROFEN Alkaloid-INT, 200 mg, tabletki powlekane  
Podłużne, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane.  
Wymiary każdej tabletki wynoszą około 14,5 mm x 6,5 mm.

IBUPROFEN Alkaloid-INT, 400 mg, tabletki powlekane  
Podłużne, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie.  
Wymiary każdej tabletki wynoszą około 20 mm x 8 mm.  
Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie łagodnego lub umiarkowanego bólu i gorączki.

Krótkotrwałe, objawowe leczenie bólu i stanu podgorączkowego związanego z przeziębieniem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

##### ***Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:***

Pojedyncza dawka wynosi zazwyczaj 200-400 mg, do trzech razy na dobę, w zależności od potrzeb. Maksymalna dawka pojedyncza nie powinna przekraczać 400 mg.

Należy odczekać 4 do 6 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami i nie przyjmować więcej niż 1200 mg w ciągu 24 godzin.

Jeśli u dorosłych stosowanie tego produktu będzie konieczne przez okres dłuższy niż 3 dni w przypadku gorączki lub dłuższy niż 5 dni w przypadku bólu lub jeśli objawy zaostrzą się, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, o ile lekarz nie zaleci pacjentowi inaczej.

Jeśli u młodzieży stosowanie tego produktu będzie konieczne przez okres dłuższy niż 3 dni lub jeśli objawy zaostrzą się, należy skonsultować się z lekarzem.

#### *Dzieci i młodzież*

IBUPROFEN Alkaloid-INT nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne są inne, bardziej odpowiednie postaci ibuprofenu dla tej populacji.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku, które są bardziej podatne na działania niepożądane, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli konieczne będzie leczenie, aby opanować objawy należy stosować możliwie najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy czas. Skuteczność leczenia należy weryfikować w regularnych odstępach czasu i w razie zauważenia braku skuteczności lub wystąpienia nietolerancji należy je przerwać.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy stosować możliwie najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy czas konieczny do łagodzenia objawów, a czynność nerek należy monitorować. (Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy stosować możliwie najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy czas konieczny do łagodzenia objawów. (Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Wyłącznie do krótkotrwałego podawania doustnego.

Tabletki powlekane należy połykać, popijając wodą.

Zaleca się, aby pacjenci z nadwrażliwością żołądka przyjmowali IBUPROFEN Alkaloid-INT z pokarmem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z reakcjami nadwrażliwości (np. astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne w wywiadzie.

Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub nawracające owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie (co najmniej dwa odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).

Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane z wcześniejszym stosowaniem NLPZ.

Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA), niewydolność nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Skaza krwotoczna lub zaburzenia krzepnięcia krwi.

Znaczące odwodnienie (wywołane wymiotami, biegunką lub niedostatecznym spożyciem płynów).

Krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu IBUPROFEN Alkaloid-INT i NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Pacjenci z astmą powinni poradzić się lekarza przed zastosowaniem ibuprofenu (patrz poniżej).

Działania niepożądane można ograniczyć stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz opisane poniżej zagrożenia związane z układem pokarmowym i układem krążenia). Dawki większe niż zalecane mogą powodować poważne zagrożenie.

W przypadku wymienionych poniżej chorób produkt IBUPROFEN Alkaloid-INT należy podawać wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka:

- toczень rumieniowaty układowy (SLE) lub inne choroby autoimmunologiczne,
- wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiryn (np. ostra porfiria przerywana),
- pierwszy i drugi trymestr ciąży (patrz punkt 4.6),
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Należy zachować szczególną ostrożność w następujących przypadkach:

- choroby przewodu pokarmowego, w tym przewlekła choroba zapalna jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna),
- niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia czynności nerek,
- zaburzenia czynności wątroby,
- zaburzenie procesu hematopoezy,
- zaburzenia krzepnięcia krwi,
- alergie, katar sienny, przewlekły obrzęk błony śluzowej nosa, migdałka gardłowego, przewlekła obturacyjna choroba dróg oddechowych lub astma oskrzelowa jako czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych występujących u takich pacjentów. Reakcje alergiczne mogą występować w postaci napadów astmy (tzw. astma aspirynowa), obrzęku Quinckego lub pokrzywki.
- bezpośrednio po dużej interwencji chirurgicznej.

#### *Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja*

Podczas stosowania wszystkich NLPZ w różnych momentach leczenia zgłaszano krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforację, których skutek może być śmiertelny, z objawami ostrzegawczymi lub bez nich i z ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego lub bez w wywiadzie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ, jest większe u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwotoku lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U takich osób leczenie należy rozpoczynać od najmniejszych skutecznych dawek. W przypadku powyższych pacjentów, a także pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać ryzyko zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego należy rozważyć jednoczesne podawanie z lekami o działaniu ochronnym (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci, u których występowały działania toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nieswoiste objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), co szczególnie dotyczy wstępnego etapu leczenia.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej lub krwawień, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna lub heparyna, wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z układu pokarmowego lub choroby wrzodowej u pacjentów otrzymujących IBUPROFEN Alkaloid-INT leczenie należy przerwać.

NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ może dojść do zaostrzenia choroby (patrz punkt 4.8).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia NLPZ, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego oraz perforacji, które mogą prowadzić do zgonu, jest większa u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

#### *Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe*

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca, zaleca się zachowanie ostrożności (konsultacje z lekarzem lub farmaceutą) przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów, nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużej dawce (2400 mg/dobę) może mieć związek z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. zawał serca lub udar). Generalnie badania epidemiologiczne nie wskazują, że mała dawka ibuprofenu (np.  $\leq 1200$  mg/dobę) ma związek ze zwiększonym ryzykiem tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Pacjenci z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasy II-III wg NYHA), zaawansowaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobami naczyń mózgowych powinni być leczeni ibuprofenem wyłącznie po wnikliwej ocenie; należy unikać dużych dawek (2400 mg/dobę).

Podobnie, należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń ze strony układu krążenia (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), szczególnie, jeśli konieczne jest stosowanie dużych dawek ibuprofenu (2400 mg/dobę).

#### *Ciężkie reakcje skórne*

W związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, niekiedy śmiertelnych, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko takich reakcji u pacjentów występuje na wczesnym etapie leczenia; w większości przypadków reakcje pojawiły się w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen. IBUPROFEN Alkaloid-INT należy odstawić po pierwszym pojawieniu się wysypki skórnej, zmian błony śluzowej lub wszelkich innych objawów nadwrażliwości.

W rzadkich przypadkach źródłem poważnych zakażeń skórnych i powikłań tkanek miękkich może być ospa wietrzna. Obecnie nie można wykluczyć roli NLPZ w zaostrzeniu tych zakażeń. Z tego względu zaleca się unikanie stosowania produktu IBUPROFEN Alkaloid-INT u pacjentów z ospą wietrzną.

### *Wpływ na nerki*

Ibuprofen może być przyczyną zatrzymywania sodu, potasu i płynów w organizmie pacjentów, którzy wcześniej nie chorowali na choroby nerek, z powodu jego wpływu na perfuzję nerek. To może z kolei powodować obrzęki lub nawet prowadzić do niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego u pacjentów z predyspozycjami do takich zaburzeń.

Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, długotrwałe podawanie ibuprofenu u zwierząt powodowało martwicę brodawek nerkowych i inne patologiczne zmiany w nerkach. U ludzi pojawiały się doniesienia o ostrym śródmiąższowym zapaleniu nerek z krwiomoczem, białkomoczem i niekiedy zespołem nerczycowym. Przypadki toksycznego działania na nerki obserwowano także u pacjentów, u których prostaglandyny odgrywają rolę wyrównawczą w utrzymywaniu perfuzji nerek. U tych pacjentów podawanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki ograniczone wytwarzanie prostaglandyn i – w konsekwencji – ograniczenie przepływu krwi w nerkach, co może przyspieszać jawną dekompensację czynności nerek. Największe ryzyko wystąpienia takich reakcji dotyczy pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, dysfunkcją wątroby, pacjentów przyjmujących leki moczopędne i inhibitory ACE oraz pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci, u których NLPZ zostaną odstawione, generalnie wracają do stanu z okresu przed leczeniem.

Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek u odwodnionych dzieci, młodzieży oraz osób w podeszłym wieku.

### *Reakcje alergiczne*

Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Leczenie należy zakończyć po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości po przyjęciu lub podaniu produktu IBUPROFEN Alkaloid-INT. Wspecjalizowany personel musi wdrożyć konieczne z medycznego punktu widzenia środki współmierne do objawów.

W przypadku pacjentów z nadwrażliwością lub reakcjami alergicznymi w wywiadzie zaleca się ostrożność, ponieważ mogą być obciążeni większym ryzykiem reakcji nadwrażliwości na produkt IBUPROFEN Alkaloid-INT.

### *Inne środki ostrożności*

U pacjentów, którzy chorują lub w przeszłości chorowali na astmę oskrzelową, przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, polipy nosa, migdałek gardłowy lub choroby alergiczne, może nagle wystąpić skurcz oskrzeli, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy.

Ibuprofen może maskować oznaki lub objawy zakażenia (gorączka, ból i obrzęk).

Długotrwałe leczenie bólu głowy lekami przeciwbólowymi może go nasilić. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia takiej sytuacji pacjent powinien zwrócić się po poradę lekarską i produkt należy odstawić. U pacjentów z częstym lub codziennym bólem głowy pomimo regularnego stosowania leków na ból głowy (albo ze względu na takie stosowanie) należy podejrzewać rozpoznanie polekowego bólu głowy.

Generalnie, nawykowe przyjmowanie leków przeciwbólowych, szczególnie w skojarzeniu z kilkoma substancjami czynnymi zmniejszającymi ból, może prowadzić do uszkodzenia nerek i zwiększenia ryzyka ich niewydolności. Ryzyko to może wzrastać w warunkach obciążenia fizycznego związanego z utratą soli i odwodnieniem. Należy więc go unikać.

W pojedynczych przypadkach u pacjentów ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (tj. toczeń układowy rumieniowaty, mieszana choroba tkanki łącznej) obserwowano podczas leczenia ibuprofenem objawy jałowego zapalenia opon mózgowych, takie jak: sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja.

Ibuprofen może czasowo hamować agregację płytek krwi i przedłużać czas krwawienia. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych leczeniu lekami przeciwzakrzepowymi.

W przypadku długotrwałego leczenia ibuprofenem konieczne jest okresowe monitorowanie czynności wątroby i nerek, jak również liczby krwinek, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może to powodować nasilenie działań niepożądanych leków NLPZ, zwłaszcza, jeżeli wpływają one na przewod pokarmowy lub ośrodkowy układ nerwowy.

Pacjenci przyjmujący ibuprofen powinni zgłaszać lekarzowi oznaki lub objawy owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, nieostre widzenie lub inne objawy dotyczące oczu, wysypkę skórą, zwiększenie masy ciała lub obrzęki.

Płodność kobiet, patrz punkt 4.6.

**IBUPROFEN Alkaloid-INT zawiera laktozę.** Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu i następujących leków:

Kwas acetylosalicylowy: jednoczesne podawania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego nie jest ogólnie zalecane z uwagi na potencjalne zwiększanie liczby zdarzeń niepożądanych, chyba że lekarz zalecił małą dawkę kwasu acetylosalicylowego (nie większą niż 75 mg na dobę).

Dane z badań doświadczalnych sugerują, że ibuprofen podawany jednocześnie z małą dawką kwasu acetylosalicylowego może w sposób kompetycyjny zmniejszać działanie kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi. Jednak wątpliwości dotyczące ekstrapolacji tych danych do warunków klinicznych nie pozwalają wykluczyć prawdopodobieństwa, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać ochronne względem serca działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. W przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu wystąpienia istotnych klinicznie skutków nie uważa się za prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

Inne leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2: należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej leków z grupy NLPZ, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Ibuprofen należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z następującymi lekami:

Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE, leki beta-adrenolityczne, antagoniści receptora angiotensyny II) i leki moczopędne: leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać skuteczność działania tych leków. Leki moczopędne mogą zwiększać toksyczne działanie na nerki leków z grupy NLPZ. Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub inhibitorów ACE może spowodować hiperkaliemię. Należy uważnie monitorować stężenie potasu.

Kaptopryl: badania doświadczalne wskazują, iż ibuprofen przeciwdziała zwiększonemu wydalaniu sodu powodowanemu przez kaptopryl.

Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwplatek i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Leków z grupy NLPZ nie należy łączyć z lekami przeciwplatekowymi, takimi jak tyklopidyna, z powodu addytywnego działania hamującego czynność płytek krwi.

Glikozydy nasercowe: NLPZ mogą zaostrzać niewydolność serca, zmniejszać GFR i zwiększać stężenie glikozydów nasercowych (np. digoksyny) w osoczu.

Lit: istnieją dowody potencjalnego wzrostu stężenia litu w osoczu.

Metotreksat: leki z grupy NLPZ hamują wydalanie kanalikowe metotreksatu i w wyniku zmniejszonego klirensu metotreksatu mogą wystąpić pewne interakcje metaboliczne. Podawanie ibuprofenu w ciągu 24 godzin przed podaniem metotreksatu lub 24 godziny po może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i tym samym zwiększenia jego działania toksycznego. Dlatego też, należy unikać jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i dużych dawek metotreksatu. Trzeba też uwzględnić potencjalne ryzyko interakcji w leczeniu małymi dawkami metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas leczenia skojarzonego czynność nerek powinna być monitorowana.

Cyklosporyna: zwiększone ryzyko toksycznego działania na nerki.

Mifepryston: leków z grupy NLPZ nie należy stosować w ciągu 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ mogą one zmniejszać skuteczność mifeprystonu.

Takrolimus: potencjalnie zwiększone ryzyko toksycznego działania na nerki, po podawaniu jednocześnie z NLPZ.

Zydowudyna: zwiększone ryzyko działania hematotoksycznego, po podawaniu jednocześnie z NLPZ. Udowodniono, że jednoczesne podanie ibuprofenu i zydowudyny u pacjentów z hemofilią będących nosicielami wirusa HIV zwiększa ryzyko wystąpienia krwawiaków i wylewów krwi do stawów.

Antybiotyki chinolowe: dane z badań na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związane z antybiotykami chinolowymi. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia drgawek.

Pochodne sulfonilomocznika: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie hipoglikemiczne pochodnych sulfonilomocznika. W przypadku jednoczesnego stosowania zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Aminoglikozydy: NLPZ mogą powodować spowolnienie wydalania aminoglikozydów i przez to zwiększać ich działanie toksyczne.

Inhibitory CYP2C9 (np. worykonazol lub flukonazol): jednoczesne podawanie ibuprofenu z inhibitorami CYP2C9 może zwiększać ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniach z worykonazolem i flukonazolem (inhibitory CYP2C9) wykazano wzrost ekspozycji na S(+)- ibuprofen o około 80% do 100%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu podczas jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C9, szczególnie podczas podawania dużej dawki ibuprofenu z worykonazolem lub flukonazolem.

Cholestyramina: jednoczesne leczenie cholestyraminą i ibuprofenem skutkuje wydłużonym i zmniejszonym (25%) wchłanianiem ibuprofenu. Powyższe produkty lecznicze należy podawać w odstępie co najmniej dwóch godzin.

Wyciągi ziołowe: miłorząb japoński może nasilać ryzyko wystąpienia krwawień w związku z jednoczesnym stosowaniem NLPZ.

Alkohol: należy unikać stosowania ibuprofenu u osób przewlekłe spożywających alkohol (14-20 drinków/tydzień lub więcej) z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym krwawień.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać niekorzystnie na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują zwiększone ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i wytrzewienia u płodu podczas stosowania terapii inhibitorami syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko bezwzględne wystąpienia wad układu krążenia zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia.

U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powoduje utratę ciąży w trakcie fazy przedimplantacyjnej oraz poimplantacyjnej zarodka oraz obumarciu zarodka lub płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad wrodzonych układu krążenia.

Produktu leczniczego IBUPROFEN Alkaloid-INT nie należy stosować w pierwszym ani drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli IBUPROFEN Alkaloid-INT jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub podczas pierwszego lub drugiego trymestru ciąży, wówczas dawkę powinno się utrzymywać jak najmniejszą, a leczenie powinno trwać możliwie najkrócej.

W trzecim trymestrze ciąży w przypadku stosowania dowolnego inhibitora syntezy prostaglandyn może dochodzić do narażenia:

płodu na:

- działania toksyczne w obrębie układu krążenia i oddechowego (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenia czynności nerek, które mogą ulec progresji do niewydolności nerek z małowodziem,

kobiety pod koniec ciąży i noworodka na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia – działanie antyagregacyjne może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach,
- zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzące do opóźnienia porodu lub wydłużenia czasu jego trwania.

W związku z powyższym stosowanie produktu IBUPROFEN Alkaloid-INT w ostatnim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

### Karmienie piersią

Ibuprofen przenika do mleka ludzkiego, ale w dawkach terapeutycznych podczas krótkotrwałego leczenia mało prawdopodobny wydaje się wpływ na niemowlę. Jeśli jednak zalecane jest dłuższe przyjmowanie produktu należy rozważyć wcześniejsze zakończenie karmienia piersią.

### Płodność

Stosowanie ibuprofenu może zaburzać płodność i nie jest zalecane w przypadku kobiet starających się zajść w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które poddawane są diagnostyce niepłodności, należy rozważyć odstawienie ibuprofenu.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ibuprofen zasadniczo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia podczas stosowania dużych dawek działań niepożądanych, takich jak: zmęczenie, senność, zawroty głowy (zgłaszanych jako częste) i zaburzeń widzenia (zgłaszanych jako niezbyt częste), zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona w pojedynczych przypadkach. Działanie to jest nasilone po jednoczesnym spożyciu alkoholu.



## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które czasami mogą prowadzić do zgonu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu ibuprofenu opisywano przypadki nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwistych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadko obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Działania niepożądane w większości zależą od dawki. Szczególnie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest zależne od zakresu stosowanych dawek i czasu stosowania leku. Inne znane czynniki ryzyka patrz punkt 4.4.

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, na które mogą składać się:

- (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaktyczne,
- (b) reaktywność dróg oddechowych, np. astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli, duszność,
- (c) różne reakcje skórne, np. świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy i – bardzo rzadko – złuszczone zapalenie skóry oraz choroby pęcherzowe skóry (w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka).

Opisano przypadki zaostrzenia stanów zapalnych związanych z zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) zbiegające się ze stosowaniem NLPZ. Jeśli w trakcie stosowania produktu IBUPROFEN Alkaloid-INT pojawią lub pogorszą się oznaki zakażenia, zaleca się natychmiastową wizytę pacjenta u lekarza.

W wyjątkowych przypadkach ciężkie zakażenia skóry i powikłania w obrębie tkanek miękkich mogą wystąpić podczas zakażenia ospą wietrzną.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużej dawce (2400 mg/dobę) może mieć związek z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

W związku z terapią lekami z grupy NLPZ zgłaszano przypadki obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Działania niepożądane co najmniej potencjalnie związane z ibuprofenem zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania MedDRA. Zastosowano następujące kategorie częstości występowania zdarzeń: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko	Jałowe zapalenie opon mózgowych
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i niedokrwistość hemolityczna. Pierwszymi oznakami lub objawami mogą być: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia jamy ustnej, objawy grypopodobne, silne zmęczenie, nieswoiste krwawienie i siniaki.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, pokrzywka, plamica i wysypka, a także napady astmy (z możliwym spadkiem ciśnienia tętniczego).

	Rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować: obrzęk twarzy, języka, krtani ze zwężeniem dróg oddechowych, duszność, tachykardię, spadek ciśnienia krwi do poziomu wstrząsu zagrażającego życiu.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Niezbyt często	Niepokój
	Rzadko	Depresja, stany splątania, omamy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	Ból głowy, senność, pobudzenie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność, rozdrażnienie
	Niezbyt często	Parestezje
	Rzadko	Zapalenie nerwu wzrokowego
<b>Zaburzenia oka</b>	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
	Rzadko	Toksyczna neuropatia nerwu wzrokowego
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Osłabienie słuchu
	Bardzo rzadko	Szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>	Bardzo rzadko	Kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, ostra odma płucnowa, obrzęki
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Niezbyt często	Astma, skurcz oskrzeli, duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	Niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzody dwunastnicy, wrzody żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego
	Bardzo rzadko	Zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, zwężenie jelita, smolisty stolec, krwiste wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego
	Nieznana	Zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, nieprawidłowa czynność wątroby
	Rzadko	Uszkodzenie wątroby
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Niezbyt często	Wysypka, świąd, pokrzywka, plamica, reakcje nadwrażliwości na światło
	Bardzo rzadko	Choroby pęcherzowe skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, łysienie, martwicze zapalenie powięzi
	Nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS); Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Bardzo rzadko	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych (szczególnie przy długotrwałym stosowaniu ze zwiększonym stężeniem mocznika w surowicy)

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	Zmęczenie
	Rzadko	Obrzęki

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

U dzieci przyjęcie dawki ibuprofenu powyżej 400 mg/kg mc. może spowodować objawy przedawkowania. U dorosłych dawka mogąca wywołać takie objawy nie została dokładnie określona. Okres półtrwania w przypadku przedawkowania wynosi 1,5-3 godzin.

### **Objawy**

U większości pacjentów, którzy przyjęli znaczące klinicznie ilości leku z grupy NLPZ, objawy przedawkowania wystąpią w ciągu 4-6 godzin. Najczęściej zgłaszane objawy to nudności, wymioty, ból nadbrzusza i rzadziej biegunka. Mogą też wystąpić szumy uszne, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, stany splątania i krwawienie z przewodu pokarmowego. W bardziej poważnych przypadkach zatrucia obserwuje się toksyczność względem ośrodkowego układu nerwowego, która objawia się sennością, czasami pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Niekiedy u pacjentów pojawiają się drgawki. U dzieci mogą też wystąpić drgawki miokloniczne. W poważnych przypadkach zatrucia może wystąpić kwasica metaboliczna i wydłużenie czasu protrombinowego (INR), co jest prawdopodobnie związane z zakłóceniem działania czynników krzepnięcia krwi obecnych w krwiobiegu. Może wystąpić ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, zasłabnięcie, niedociśnienie tętnicze, oczopląs, hipotermia, zapaść oddechowa i sinica. U pacjentów chorujących na astmę może nastąpić zaostrzenie choroby.

### **Postępowanie**

Nie istnieje swoiste antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające oraz powinno obejmować postępowanie związane z utrzymaniem drożności dróg oddechowych oraz monitorowaniem czynności serca i czynności życiowych, aż do ustabilizowania stanu pacjenta. Należy rozważyć doustne podanie węgla aktywnego, jeśli pacjent zgłosi się w ciągu 1 godziny od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki. Można też, u dorosłych, rozważyć płukanie żołądka w ciągu jednej godziny od przyjęcia za dużej dawki, która może potencjalnie zagrażać życiu pacjenta. W przypadku częstych lub przedłużających się drgawek należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. Leki rozszerzające oskrzela należy podać w przypadku astmy.

Należy kontrolować diurezę.

Należy uważnie monitorować czynność nerek i wątroby.

Pacjentów należy obserwować przez co najmniej cztery godziny po przyjęciu potencjalnie toksycznych dawek.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego. Kod ATC: M01AE01

### Mechanizm działania

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Uważa się, że skuteczność terapeutyczna tego leku NLPZ wynika z hamującego wpływu na enzym cyklooksygenazę, co prowadzi do wyraźnie zmniejszonej syntezy prostaglandyn.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań doświadczalnych sugerują, że ibuprofen podawany jednocześnie z małą dawką kwasu acetylosalicylowego może kompetywnie zmniejszać działanie kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi. Niektóre badania farmakodynamiczne wskazują, że po podaniu pojedynczej dawki 400 mg ibuprofenu w okresie od 8 godzin przed podaniem lub do 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego (81 mg) o szybkim czasie uwalniania, stwierdzono zmniejszenie działania kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu i agregację płytek. Jednak wątpliwości dotyczące ekstrapolacji tych danych do warunków klinicznych nie pozwalają wykluczyć prawdopodobieństwa, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać ochronne względem serca działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. W przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu wystąpienia istotnych klinicznie skutków nie uważa się za prawdopodobne (patrz punkt 4.5).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ibuprofen wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a jego biodostępność osiąga 80-90%. Maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po upływie 1-2 godzin od podania. Podczas podawania z pokarmem maksymalne stężenie w surowicy jest mniejsze i rośnie wolniej, niż gdy produkt zażywa się na pusty żołądek. Pokarm nie wpływa znacząco na biodostępność całkowitą.

### Dystrybucja

Ibuprofen w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (99%). Objętość dystrybucji ibuprofenu jest mała i wynosi około 0,12-0,2 l/kg mc. u dorosłych.

### Metabolizm

Ibuprofen jest szybko metabolizowany w wątrobie przez cytochrom P450, zwłaszcza przez jego izoenzym CYP2C9, do dwóch nieaktywnych metabolitów 2-hydroksyibuprofenu i 3-karboksyibuprofenu. Po podaniu doustnym nieco mniej niż 90% dawki doustnej ibuprofenu wykrywane jest w moczu w postaci utlenionych metabolitów i ich połączeń z kwasem glukuronowym. Bardzo małe ilości ibuprofenu wydalane są z moczem w niezmięnionej postaci.

### Eliminacja

Wydalenie przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin. Całkowite wydalenie ibuprofenu następuje w ciągu 24 godzin po zażyciu ostatniej dawki.

### ***Szczególne grupy pacjentów***

#### ***Osoby w podeszłym wieku***

O ile nie występują zaburzenia czynności nerek, istnieje tylko niewielka, klinicznie nieistotna różnica w profilu farmakokinetycznym i wydalaniu z moczem między osobami młodymi a osobami w podeszłym wieku.

#### ***Dzieci i młodzież***

U dzieci w wieku 1 roku lub starszych ogólnoustrojowa ekspozycja na ibuprofen po zażyciu dawki dostosowanej do wagi (od 5 mg/kg do 10 mg/kg masy ciała) jest podobna do ekspozycji u dorosłych.

U dzieci w wieku od 3. miesiąca życia do 2,5 lat objętość dystrybucji (l/kg) i klirens (l/kg/h) ibuprofenu były większe niż u dzieci w wieku od ponad 2,5 roku do 12 lat.

### ***Zaburzenia czynności nerek***

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek zgłaszano zwiększone stężenie niezwiązanego (S)-ibuprofenu, większe wartości AUC dla (S)-ibuprofenu oraz zwiększenie ilorazu wartości AUC enancjomerów (S/R) w porównaniu do zdrowych osób z grup kontrolnych.

U dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wolna frakcja ibuprofenu wynosiła średnio około 3% w porównaniu do około 1% u zdrowych ochotników. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą powodować kumulację metabolitów ibuprofenu. Znaczenie tego działania nie jest znane. Metabolity można usunąć przez hemodializę (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

### ***Zaburzenia czynności wątroby***

Alkoholowa choroba wątroby z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie powodowała znacznej zmiany parametrów farmakokinetycznych.

U pacjentów z marskością z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (6-10 punktów w klasyfikacji Child-Pugh) leczonych racemicznym ibuprofenem obserwowano średnio dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania, a iloraz wartości AUC enancjomerów (S/R) był istotnie niższy w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej, co wskazuje na zmniejszenie metabolicznego przekształcania (R)-ibuprofenu do aktywnego (S)-enancjomeru (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak jest danych przedklinicznych uznanych za istotne do oceny bezpieczeństwa stosowania poza danymi uwzględnionymi w pozostałych punktach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Skrobia kukurydziana  
Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Glicerolu dibehenian

#### *Otoczka tabletki Opadry White Y-1-7000:*

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10, 20 tabletek

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

lub

Blister PVC/Aluminium/PET z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Alkaloid-INT d.o.o., Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana – Črnuče, Słowenia

Tel.: +386 1 300 42 90

Fax: +386 1 300 42 91

e-mail: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 23706, 23707

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.2017

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.03.2020