

4. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Doleron, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29493

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Doleron

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 500 mg paracetamol og 150 mg ibuprofen.

Hjælpestof(er), som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat 3,81 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

Hvide, kapselformede, 19 mm lange filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og glat på den anden side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Doleron er indiceret til midlertidig lindring af akut smerte i forbindelse med:

Hovedpine (ikke migræne), rygsmerter, tandpine, muskelsmerter og ondt i halsen.

Doleron er indiceret mod feber.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Til oral administration og kun til kortvarig brug.

Der bør anvendes den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, som er nødvendig for at lindre symptomerne (se pkt. 4.4).

Patienten bør konsultere en læge, hvis symptomerne varer ved i mere end 3 dage eller forværres, eller hvis der er behov for produktet i mere end 3 dage.

*Voksne*

Den sædvanlige dosis er en til to tabletter, som tages hver sjette time efter behov, op til højst otte tabletter inden for 24 timer.

*Børn under 18 år*

Doleron bør ikke anvendes til børn under 18 år.

*Ældre*

Der kræves ingen særlige dosismodifikationer (se pkt. 4.4).

Ældre personer har forhøjet risiko for at blive ramt af alvorlige bivirkninger. Hvis behandling med NSAID skønnes at være nødvendig, bør den laveste effektive dosis anvendes i kortest mulig tid. Patienten bør monitoreres regelmæssigt for gastrointestinal blødning under behandlingen med NSAID.

*Nedsat nyrefunktion*

Der bør udvises forsigtighed ved dosering af ibuprofen til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis bør vurderes individuelt. Dosis bør holdes så lav som muligt, og nyrefunktionen bør monitoreres (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør paracetamoldosen reduceres:

|  |  |
| --- | --- |
| Glomerulær filtrationsrate | Dosis |
| 10–50 ml/min | 500 mg hver 6. time |
| < 10 ml/min | 500 mg hver 8. time |

*Nedsat leverfunktion*

Der bør udvises forsigtighed ved dosering af ibuprofen til patienter med nedsat leverfunktion. Doseringen bør vurderes individuelt, og dosis bør holdes så lav som muligt (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hos patienter med nedsat leverfunktion eller Gilberts syndrom skal paracetamoldosen nedsættes, eller doseringsintervallet forlænges.

Administration

Produktet kan tages med eller uden mad med et helt glas vand. Det anbefales dog, at patienter tager Doleron sammen med mad for at minimere bivirkninger.

**4.3 Kontraindikationer**

 Anvendelse af produktet er kontraindiceret:

* hos patienter med kendte overfølsomhedsreaktioner over for paracetamol, ibuprofen, andre NSAID eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* hos patienter med aktiv alkoholisme, da kronisk overdreven alkoholindtagelse kan prædisponere patienter for hepatotoksicitet (pga. paracetamol-komponenten).
* hos patienter, der har oplevet astma, urticaria eller allergiske reaktioner efter at have taget acetylsalicylsyre eller andre NSAID.
* hos patienter, der har eller har haft aktiv gastrointestinal blødning eller ulcus pepticum.
* under graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).
* hos patienter med svær leverinsufficiens eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).
* hos patienter med cerebrovaskulær eller anden aktiv blødning.
* hos patienter med blodstørkningsforstyrrelser og tilstande, der indebærer øget blødningstendens.
* hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Brug af Doleron samtidig med NSAID, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere og doser af acetylsalicylsyre over 75 mg dagligt bør undgås pga. den øgede risiko for alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Brug af Doleron samtidig med andre produkter, der indeholder paracetamol, bør undgås pga. den øgede risiko for alvorlig leverskade.

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende laveste effektive dosis i den korteste tid, der er nødvendig for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2 og *Gastrointestinale hændelser* samt *Kardiovaskulære trombotiske hændelser* herunder). Patienter i langtidsbehandling med NSAID bør gennemgå regelmæssig lægelig supervision med henblik på monitorering for utilsigtede hændelser.

*Nedsat leverfunktion*

Brug af paracetamol i højere doser end de anbefalede kan medføre hepatotoksicitet og endda leversvigt eller død. Hos patienter med nedsat leverfunktion eller leversygdom i anamnesen, eller som er i langtidsbehandling med ibuprofen eller paracetamol, bør leverfunktionen monitoreres med jævne mellemrum, da ibuprofen ifølge indberetninger kan have en mindre og forbigående indvirkning på leverenzymerne.

Svære leverreaktioner, herunder gulsot og tilfælde af fatal hepatitis er, om end sjældent, blevet indberettet med ibuprofen ligesom med andre NSAID. Ved vedvarende abnorme levertest eller ved udvikling af kliniske tegn eller symptomer, der stemmer overens med leversygdom, eller hvis der opstår kliniske manifestationer (f.eks. eosinofili, udslæt osv.), bør ibuprofen seponeres. Begge aktive lægemidler har ifølge indberetninger forårsaget hepatotoksicitet og endda leversvigt, særlig paracetamol.

Patienter bør rådes til ikke at tage andre produkter, der indeholder paracetamol eller ibuprofen, samtidig.

*Nedsat nyrefunktion*

Forsigtighed tilrådes ved administration af paracetamol til patienter med moderat og svær nyreinsufficiens. For ibuprofen-komponenten i dette produkt skal der udvises forsigtighed ved initiering af behandling med ibuprofen hos patienter med dehydrering eller nedsat nyrefunktion. Ibuprofens to hovedmetabolitter udskilles hovedsageligt i urinen, og nedsat nyrefunktion kan medføre ophobning af dem. Betydningen af dette er ukendt. Brug af NSAID kan medføre forringelse af nyrefunktionen. Dosis bør holdes så lav som muligt, og nyrefunktionen bør vurderes før initiering af behandlingen og regelmæssigt derefter.

 *Metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA)*

Forsigtighed tilrådes, når paracetamol gives samtidigt med flucloxacillin på grund af den forhøjede risiko for metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA), særligt for patienter med svært nedsat nyrefunktion, sepsis, fejlernæring og andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), så vel som for dem, der anvender maksimale daglige doser af paracetamol. Tæt monitorering anbefales herunder måling af 5-oxoprolin i urinen.

*Kombineret brug af ACE-hæmmere eller angiotensinreceptorantagonister, anti-inflammatoriske lægemidler og thiazid-diuretika.*

Brug af et ACE-hæmmende lægemiddel (ACE-hæmmer eller angiotensinreceptor­antagonist), et anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID eller COX-2-hæmmer) og thiazid-diuretikum på samme tid kan øge risikoen for nedsat nyrefunktion. Dette gælder også brug i produkter med faste kombinationer, som indeholder mere end én lægemiddelklasse. Kombineret brug af disse lægemidler bør ledsages af øget monitorering af serumkreatin, særlig når kombinationen iværksættes. Kombination af lægemidler fra disse tre klasser bør anvendes med forsigtighed, særlig hos ældre patienter eller patienter med kendt nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

Justering af den angivne dosering er ikke nødvendig for ældre patienter med behov for behandling med paracetamol. Patienter med behov for behandling i mere end 3 dage bør rådføre sig med deres læge med henblik på monitorering af deres tilstand. Reduktion af den anbefalede dosering er dog ikke nødvendig. Der bør imidlertid udvises forsigtighed med hensyn til anvendelse af ibuprofen, da det ikke bør tages af voksne over 65 år uden hensyntagen til co-morbiditeter og samtidig medicinering pga. en forhøjet risiko for bivirkninger, især hjerteinsufficiens, gastrointestinal ulceration og nedsat nyrefunktion.

*Hæmatologiske virkninger*

Der er i sjældne tilfælde indberettet bloddyskrasier. Patienter i langtidsbehandling med ibuprofen bør have regelmæssig hæmatologisk monitorering.

Koagulationsdefekter

Ligesom andre NSAID kan ibuprofen hæmme trombocytaggregation. Det er påvist, at ibuprofen forlænger blødningstiden (men inden for normalområdet) hos raske forsøgspersoner. Fordi den blødningsforlængende virkning kan være forstærket hos patienter med underliggende hæmostasedefekter, bør produkter, der indeholder ibuprofen, anvendes med forsigtighed hos personer med intrinsiske koagulationsdefekter og patienter i antikoagulerende behandling.

*Gastrointestinale hændelser*

Sår i øvre mave-tarmkanal, kraftig blødning eller perforation har været beskrevet med NSAID. Risikoen stiger med dosis og behandlingsvarighed og er mere almindelig hos patienter over 65 år. Nogle patienter vil opleve dyspepsi, halsbrand, kvalme, mavesmerter og diarré.

På grund af ibuprofen-komponenten bør det gives med forsigtighed til patienter med GI-sygdom i anamnesen (ulcerativ colitis, Crohns sygdom) samt til patienter med porfyri og varicella.

Produktet bør seponeres ved tegn på gastrointestinal blødning.

*Kardiovaskulære trombotiske hændelser*

 Kliniske undersøgelser tyder på, at brug af ibuprofen, særligt ved især høje doser (2400 mg dagligt), kan være forbundet med en lille forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Overordnet viser de epidemiologiske studier dog ikke, at en lav dosis ibuprofen (f.eks. 1200 mg dagligt) er forbundet med en øget risiko for arterielle tromboser.

 Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA II-III), manifest iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med ibuprofen efter en nøje vurdering og høje doser (2400 mg/dag) bør undgås.

 Initiering af længerevarende behandling hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus og rygning), skal også nøje overvejes, særligt hvis der er behov for høje doser af ibuprofen (2400 mg/dag).

Der er ingen konsistente beviser for, at samtidig brug af acetylsalicylsyre mildner den mulige forhøjede risiko for alvorlige kardiovaskulære trombotiske hændelser, der er forbundet med brug af NSAID.

Hypertension*:*

NSAID kan medføre debut af ny hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, og patienter, der tager antihypertensiva samtidig med NSAID, kan have en forringet antihypertensiv respons. Forsigtighed tilrådes ved ordinering af NSAID til patienter med hypertension. Blodtrykket bør monitoreres tæt under initiering af behandling med NSAID og med jævne mellemrum derefter.

Hjerteinsufficiens

Væskeretention og ødem er blevet observeret hos nogle patienter, der har taget NSAID. Der bør derfor udvises forsigtighed hos patienter med væskeretention eller hjerteinsufficiens.

Svære hudreaktioner

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, indimellem med dødelig udgang, herunder eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, ved anvendelse af NSAIDS'er (se pkt. 4.8). Patienterne har formentlig højere risiko for at få disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet, idet reaktionen i de fleste tilfælde opstår inden for den første måned af behandlingen. Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med ibuprofen-holdige lægemidler. Ibuprofen bør seponeres ved de første tegn og symptomer på svære hudreaktioner, f.eks. hududslæt, læsioner i slimhinderne eller andre tegn på overfølsomhed.

*Kendt astma*

Produkter, der indeholder ibuprofen, bør ikke administreres til patienter med acetylsalicylsyrefølsom astma og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt astma.

*Oftalmologiske virkninger*

Der er observeret utilsigtede oftalmologiske hændelser med NSAID. Patienter, der udvikler synsforstyrrelser under behandling med produkter, der indeholder ibuprofen, bør følgelig have en oftalmologisk undersøgelse.

*Luftvejssygdomme*

Der har været indberetninger om, at NSAID fremskynder bronkospasme hos patienter, der har eller har haft bronkial astma eller allergiske sygdomme.

*SLE og blandet bindevævssygdom*

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandet bindevævssygdom kan der være en øget risiko for aseptisk meningitis (se pkt. 4.8).

Aseptisk meningitis

Der er set sjældne tilfælde af aseptisk meningitis hos patienter i ibuprofen-behandling. Selvom det formentligt er mere sandsynligt, at det forekommer hos patienter med systemisk lupus erythematosus og relaterede bindevævssygdomme, er det indberettet hos patienter, som ikke har en underliggende kronisk sygdom.

*Forringet fertilitet hos kvinder*

Anvendelse af produktet kan forringe den kvindelige fertilitet, og det frarådes til kvinder, der forsøger at blive gravide. Hos kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller som er under udredning for infertilitet, bør seponering af produktet overvejes.

*Mulig interferens med laboratorietest*

Ved anvendelse af de aktuelle analysesystemer forårsager paracetamol ikke interferens med laboratorietest. Der findes dog visse metoder, hvor der er en mulighed for interferens, som beskrevet herunder:

Urinprøver:

Paracetamol i terapeutiske doser kan interferere med bestemmelse af 5-hydroxyindol­eddikesyre (5HIAA) og give falsk-positive resultater. Forkert bestemmelse kan elimineres ved at undgå indtagelse af paracetamol adskillige timer før og under indsamlingen af urinprøven.

*Maskering af symptomer på underliggende infektioner*

Ibuprofen kan maskere symptomer på infektion, hvilket kan medføre forsinket påbegyndelse af relevant behandling og dermed en forværring af infektionens udfald. Dette er observeret ved bakteriel samfundserhvervet pneumoni og bakterielle komplikationer til varicella. Når ibuprofen gives som feber- eller smertestillende middel i forbindelse med infektion, bør infektionen overvåges. Hvis patienten ikke er indlagt på hospital, bør vedkommende kontakte sin læge, hvis symptomerne varer ved eller forværres*.*

*Særlige forholdsregler*

Langtidsbehandling (>3 måneder) med analgetika med anvendelse hver anden dag eller hyppigere kan fremkalde eller forværre hovedpine. Hovedpine forårsaget af overforbrug af analgetika (MOH - medicin-overforbrugs-hovedpine) bør ikke behandles ved at øge dosis. I sådanne tilfælde bør brugen af analgetika afbrydes i samråd med en læge.

For at undgå forværring af sygdom eller binyreinsufficiens bør patienter, der har været på langvarig kortikosteroidbehandling trappes langsomt ud af deres behandling frem for at ophøre brat, når produkter, der indeholder ibuprofen, tilføjes til behandlingsprogrammet.

Én filmovertrukket tablet indeholder 3,81 mg lactose, hvilket giver 30,48 mg lactose pr. højeste anbefalede daglige dosis. Patienter med de sjældne arvelige tilstande galactoseintolerans, lapp-lactasemangel eller glucose/galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Dette produkt bør (ligesom andre produkter, der indeholder paracetamol og/eller ibuprofen) ikke tages samtidig med andre paracetamol- og/eller ibuprofen-produkter pga. risikoen for alvorlige bivirkninger.

*Ibuprofen:*

*Ligesom med andre produkter, der indeholder ibuprofen, bør kombination af følgende med Doleron undgås:*

*Dicumarol-gruppen:* NSAID kan øge virkningen af antikoagulantia som for eksempel warfarin. Eksperimentelle studier viser, at ibuprofen forstærker warfarins virkninger på blødningstiden. NSAID og dicumarol-gruppen metaboliseres af det samme enzym, CYP2C9.

*Antitrombocytmidler:* NSAID bør ikke kombineres med antitrombocytmidler, som for eksempel ticlopidin, pga. den additive hæmning af trombocytfunktionen (se nedenfor).

*Methotrexat:* NSAID hæmmer udskillelsen af methotrexat i tubuli, og der kan som følge deraf forekomme en vis metabolisk interaktion med nedsat clearance af methotrexat. Følgelig bør ordination af NSAID altid undgås ved behandling med methotrexat i høje doser (se nedenfor).

*Acetylsalicylsyre:* Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre anbefales generelt ikke på grund af en potentielt øget bivirkningsfrekvens.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lavdosis-acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidig. Selvom der er usikkerhed vedrørende ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, kan muligheden for, at regelmæssig langvarig behandling med ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af lavdosis acetylsalicylsyre, ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 5.1).

*Kardioglykosider:* NSAID kan forværre hjerteinsufficiens, nedsætte glomerulær filtration og øge plasmakoncentrationer af kardioglykosider (f.eks. digoxin).

*Mifepriston:* Der kan i teorien ske et fald i lægemidlets effektivitet pga. non-steroide anti-inflammatoriske lægemidlers (NSAIDs), herunder acetylsalicylsyres, antiprostaglandin-egenskaber. Begrænset evidens tyder på, at administration af NSAID samme dag som prostaglandin-administration ikke har en negativ effekt på mifepristons eller prostaglandinets virkninger på modning af cervix eller livmoderens kontraktionsvene, og at det ikke nedsætter den kliniske virkning af medicinsk svangerskabsafbrydelse.

*Sulfonylurinstoffer:* Der er sjældne indberetninger om hypoglykæmi hos patienter, der får sulfonylurinstoffer og ibuprofen samtidig.

*Zidovudin:* Der er evidens for en forhøjet risiko for ledblødninger og hæmatom hos hiv-positive blødere, der får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

*Quinolon-antibiotika:* Data fra dyreforsøg indikerer, at NSAID kan øge risikoen for konvulsioner i forbindelse med quinolon-antibiotika. Patienter, der tager NSAID og quinoloner kan have en forhøjet risiko for at udvikle konvulsioner.

*Følgende kombinationer med Doleron kan nødvendiggøre dosisjustering:*

NSAID kan reducere effekten af diuretika og andre antihypertensive midler.

NSAID kan reducere udskillelsen af aminoglykosider.

*Børn:* Der skal udvises forsigtighed ved samtidig behandling med ibuprofen og aminoglykosider.

*Lithium*: Ibuprofen reducerer den renale clearance af lithium, og serum-lithium­koncentrationerne kan derfor stige. Kombinationen bør undgås, medmindre der kan udføres hyppige kontroller af serum-lithium, og lithium-dosen eventuelt kan reduceres.

*ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister:*

Der er en forhøjet risiko for akut nyreinsufficiens, som almindeligvis er reversibel, hos patienter med nedsat nyrefunktion (f.eks. dehydrerede og/eller ældre patienter), når behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister gives samtidig med NSAID, herunder selektive cyklooxygenase-2-hæmmere. Kombinationen bør derfor gives med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, især ældre patienter. Patienter bør være tilstrækkeligt hydrerede, og en kontrol af nyrefunktionen bør overvejes, efter initiering af kombinationsbehandlingen og med jævne mellemrum under behandlingen (se pkt. 4.4).

*Betablokkere:* NSAID modvirker beta-adrenoceptor-blokerende lægemidlers antihypertensive virkning.

*Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI):*

SSRI og NSAID indebærer begge en forhøjet blødningsrisiko, f.eks. fra mave-tarmkanalen. Kombinationsterapi øger denne risiko. Mekanismen kan muligvis være koblet til nedsat optagelse af serotonin i trombocytterne (se pkt. 4.4).

*Cyclosporin:* Samtidig administration af NSAID og cyclosporin menes at kunne øge risikoen for nefrotoksicitet pga. nedsat prostacyclin-syntese i nyrerne. I tilfælde af kombinationsbehandling skal nyrefunktionen derfor monitoreres tæt.

*Captopril*: Eksperimentelle studier indikerer, at ibuprofen modvirker virkningen af captopril på natriumudskillelsen.

*Colestyramin:* Samtidig administration af ibuprofen og colestyramin forsinker og reducerer (med 25 %) absorptionen af ibuprofen. Der bør gå mindst 2 timer mellem administration af disse lægemidler.

*Thiazider, thiazid-relaterede præparater og loop-diuretika*: NSAID kan modvirke den diuretiske virkning af furosemid og bumetanid, muligvis gennem hæmning af prostaglandin-syntesen. De kan også modvirke thiaziders antihypertensive virkning.

*Tacrolimus*: Samtidig administration af NSAID og tacrolimus menes at kunne øge risikoen for nefrotoksicitet pga. nedsat syntese af prostacyclin i nyrerne. I tilfælde af kombinationsbehandling bør nyrefunktionen derfor monitoreres tæt.

*Methotrexat*: Risikoen for en potential interaktion mellem et NSAID og methotrexat bør også tages i betragtning i forbindelse med lavdosis methotrexat-behandling, særlig hos patienter med nedsat nyrefunktion. I tilfælde af kombinationsbehandling bør nyrefunktionen altid monitoreres. Der skal udvises forsigtighed, hvis der gives både et NSAID og methotrexat inden for 24 timer, da plasmakoncentrationerne af methotrexat kan stige, hvilket kan medføre øget toksicitet (se ovenfor).

*Kortikosteroider:* Samtidig behandling medfører en forhøjet risiko for gastrointestinal ulceration eller blødning.

*Antitrombocytlægemidler:* Forhøjet risiko for gastrointestinal blødning (se ovenfor).

*CYP2C9-hæmmere:* Samtidig administration af ibuprofen og CYP2C9-hæmmere kan øge eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I et studie med voriconazol og fluconazol (CYP2C9-hæmmere) er der påvist en forhøjelse af eksponeringen for S(+)-ibuprofen med ca. 80 til 100 %. Reduktion af ibuprofen-dosen bør overvejes, når potente CYP2C9-hæmmere administreres samtidig, særlig ved administration af højdosis ibuprofen med enten voriconazol eller fluconazol.

*Paracetamol:*

Probenecid hæmmer paracetamols binding til glucuronsyre og fører dermed til en reduktion i paracetamol-clearance med en faktor på ca. 2. Hos patienter, der samtidig tager probenecid, bør paracetamoldosen reduceres.

Enzyminducerende lægemidler, som for eksempel visse antiepileptika (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin), nedsatte paracetamols plasma-AUC til ca. 60 % i farmakokinetiske studier. Andre stoffer med enzyminducerende egenskaber (dvs. rifampicin, Hypericum) kan måske også medføre reducerede paracetamol-koncentrationer. Desuden er risikoen for leverskade under behandling med den højeste anbefalede dosis paracetamol sandsynligvis højere hos patienter, der får enzyminducerende lægemidler.

Zidovudin kan påvirke paracetamol-metabolismen og vice versa, hvilket kan øge toksiciteten af dem begge.

Gentagen indtagelse af paracetamol i mere end en uge forstærker virkningerne af antikoagulantia, især warfarin. Langvarig administration af paracetamol hos patienter, der får behandling med antikoagulantia, bør derfor kun finde sted under lægelig supervision. Virkningen kan forekomme allerede ved daglige doser på 1,5–2 g i 5–7 dage. Hvis paracetamol anvendes i doser på >2 g daglig, bør INR-værdierne (international normaliseret ratio) monitoreres. Lejlighedsvis indtagelse af paracetamol har ingen signifikante virkninger på blødningstendensen.

Samtidig indtagelse af lægemidler, der accelererer mavesækkens tømning, såsom metoclopramid eller domperidon, accelererer absorptionen af paracetamol og påbegyndelsen af dets virkning.

Colestyramin kan nedsætte absorptionen af paracetamol og bør derfor ikke administreres inden for en time efter administration af paracetamol. Isoniazid kan påvirke paracetamols farmakokinetik med mulig potensering af levertoksicitet.

Samtidig indtagelse af lægemidler, der forsinker mavesækkens tømning, kan forsinke absorptionen af paracetamol og påbegyndelsen af dets virkning.

Paracetamol kan påvirke chloramphenicols farmakokinetik. Monitorering af plasmakoncentrationerne af chloramphenicol anbefales ved kombination af paracetamol med behandling med chloramphenicol-injektion.

Ethylalkohol potenserer paracetamols toksicitet, muligvis ved at inducere produktion af paracetamol-afledte hepatotoksiske produkter i leveren.

Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med flucloxacillin, idet samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap, særligt hos patienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Virkninger på laboratorieundersøgelser

Indtagelse af paracetamol kan påvirke test for urinsyre ved brug af fosforwolframsyre og blodsukkertest ved brug af glucose-oxidase-peroxidase.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsundersøgelser på voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Anvendelse af produktet kan forringe den kvindelige fertilitet, og det frarådes til kvinder, der forsøger at blive gravide. Hos kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller som er under udredning for infertilitet, bør seponering af produktet overvejes.

 Graviditet

*For ibuprofen*

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have negative virkninger på graviditeten og/eller den embryoføtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en forhøjet risiko for abort og for hjertemisdannelse og gastroschisis efter brug af en prostaglandin­syntesehæmmer tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser steg fra under 1 % op til ca. 1,5 %. Risikoen menes at stige med dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr er det påvist, at administration af en prostaglandin­syntesehæmmer medfører en stigning i tab før og efter implantation og i embryoføtal dødelighed. Der er desuden blevet indberettet øgede forekomster af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der fik en prostaglandinsyntesehæmmer i løbet af den organogenetiske periode. Fra og med 20. graviditetsuge kan brug af ibuprofen forårsage oligohydramnios som følge af nedsat nyrefunktion i fosteret. Dette kan forekomme kort efter start af behandling og er normalt reversibelt ved behandlingsstop. Derudover har der været rapporter om ductus arteriosus konstriktion efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste forsvandt efter behandlingsstop. Derfor, under graviditetens første og andet trimester bør der ikke gives ibuprofen, medmindre det er tvingende nødvendigt. Hvis ibuprofen anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller under graviditetens første og andet trimester, skal dosis holdes så lav som muligt og behandlingsvarigheden så kort som muligt. Prænatal monitorering for oligohydramnios og ductus arteriosus konstriktion bør overvejes efter eksponering for ibuprofen i flere dage fra graviditetsuge 20 og fremefter. Brug af Ibuprofen bør stoppes, hvis der konstateres oligohydramnios eller ductus arteriosus konstriktion.

Under graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

* kardiovaskulær toksicitet (præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension);
* nyredysfunktion (se ovenfor);

moderen og den nyfødte efter endt graviditet for:

* mulig forlængelse af blødningstiden, en antiaggregerende virkning, som kan forekomme selv ved lave doser.
* hæmning af den uterine kontraktion og dermed forsinkede eller langvarige veer.

Som følge deraf er ibuprofen kontraindiceret under graviditetens tredje trimester (se sektion 4.3).

*For paracetamol*

En stor mængde data for gravide kvinder peger hverken på risiko for misdannelser eller toksicitet hos fosteret/den nyfødte. Epidemiologiske studier af den neurologiske udvikling hos børn, der eksponeres for paracetamol i uterus, viser inkonklusive resultater. Paracetamol kan anvendes under graviditeten, hvis der er et klinisk indiceret, men bør tages i den laveste effektive dosis, i så kort tid som muligt og med lavest mulige hyppighed.

Amning

Paracetamol udskilles i modermælk, men ikke i klinisk betydende mængder, og de tilgængelige publicerede data kontraindicerer ikke amning.

Ibuprofen og dets metabolitter kan passere over i modermælk i meget små mængder. Der er ingen kendte skadevirkninger for barnet.

Set i lyset af ovenstående evidens er det ikke nødvendigt at afbryde amningen for kortvarig behandling med den anbefalede dosis af dette produkt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Generelt har ibuprofen ingen negativ virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Men fordi det i høje doser kan give bivirkninger såsom svimmelhed (indberettet som almindelig) og synsforstyrrelser (indberettet som ikke almindelig), kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner være forringet hos nogle patienter.

**4.8 Bivirkninger**

 Kliniske forsøg med Doleron har ikke indikeret nogen andre uønskede virkninger end dem for paracetamol alene og ibuprofen alene.

Bivirkningerne er angivet nedenfor med foretrukken MedDRA-terminologi efter systemorganklasse og absolut frekvens.

Meget almindelig (≥ 1/10);

Almindelig (≥1/100 til <1/10);

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100);

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000);

Meget sjælden (<1/10.000);

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner.

Kliniske undersøgelser tyder på, at brug af ibuprofen, særligt ved især høje doser (2400 mg dagligt), kan være forbundet med en lille forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde) (se pkt. 4.4).

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | **Ikke almindelig**: Neutropeni, agranulocytose, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi (sommetider Coombs-positiv), trombocytopeni med eller uden purpura, leukopeni, pancytopeni, eosinofili og fald i hæmoglobin og hæmatokrit, epistaxis, menorrhagia. |
| **Immunsystemet** | **Ikke almindelig**: Allergiske reaktioner: Syndrom med abdominalsmerte, feber, kulderystelser, kvalme og opkastning, anafylaksi, bronkospasme. Serumsyge, lupus erythematosus-syndrom, Henoch-Schönlein-vaskulitis, angioødem.**Meget sjælden**: Overfølsomhedsreaktioner, hududslæt og krydssensitivitet med sympatomimetika. |
| **Metabolisme og ernæring** | **Meget sjælden**: Metabolisk acidose, hypokaliæmi. **Ikke almindelig**: Gynækomasti, hypoglykæmisk reaktion. |
| **Psykiske forstyrrelser** | **Meget sjælden**: Konfusion, depression, søvnforstyrrelser, irritabilitet, angst, rastløshed, pirrelighed. |
| **Nervesystemet** | **Almindelig**: Svimmelhed, hovedpine, nervøsitet, svimmelhed, træthed, uro, irritabilitet**Ikke almindelig**: Depression, søvnløshed, konfusion, emotionel labilitet, somnolens, **Sjælden**: Paræstesier, hallucinationer, unormale drømme**Meget sjælden**: Paradoksal stimulation, optisk neuritis, psykomotorisk forringelse, ekstrapyramidale virkninger, tremor og konvulsioner.Ikke kendt: Aseptisk meningitis. |
| **Øjne** | **Ikke almindelig**: Amblyopi (sløret og/eller nedsat syn, skotomer og/eller forandringer i farvesyn) som regel reversibelt ved behandlingsophør. |
| **Øre og labyrint** | **Almindelig**: Tinnitus. |
| **Hjerte** | **Almindelig**: Ødem, væskeretention (som regel reversibel ved seponering). **Ikke almindelig**: arytmier (sinustakykardi, sinusbradykardi)**Meget sjælden**: palpitationer; takykardi; arytmier og andre hjertedysrytmier. Hypertension og hjerteinsufficiens, hypotension. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | **Ikke almindelig**: Fortykket luftvejssekret**Meget sjælden**: Astma, forværring af astma, bronkospasme og dyspnø. |
| **Mave-tarm-kanalen** | **Almindelig**: Abdominalsmerte, diarré, dyspepsi, kvalme, maveubehag. Opkastning, konstipation, abdominalkramper eller -smerter, fylde i mave-tarmkanalen (oppustethed og flatulens). **Ikke almindelig**: Ulcus pepticum, perforation eller gastrointestinal blødning, melæna, hæmatemesis undertiden fatal, særlig hos ældre. Ulcerativ stomatitis og forværring af ulcerativ colitis og Crohns sygdom. Gastritis, pancreatitis. |
| **Lever og galdeveje** | **Meget sjælden**: Abnorm leverfunktion, hepatitis og gulsot. Leverinsufficiens, hepatisk nekrose og leverskade. |
| **Hud og subkutane væv** | **Almindelig**: Udslæt (også makulopapulært), pruritus, angioødem og ansigtshævelse. **Ikke almindelig**: Blæredannende/bulløst udslæt, urticaria, erythema multiforme, alopeci, fotoallergiske hudreaktioner**Meget sjælden**: Hyperhidrosis, Exfoliative dermatoser, nekrotiserende fasciitis. Bulløse reaktioner, herunder erythema multiforme. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse**Ikke kendt:** Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| **Nyrer og urinveje** | **Ikke almindelig**: Urinretention, ødem, nefrotisk syndrom, interstitiel nefritis.**Meget sjælden**: Nefrotoksicitet og akut og kronisk nyreinsufficiens. Akut tubulær nekrose. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | **Meget sjælden**: Træthed og malaise.**Ikke kendt:** Hypotermi |
| **Undersøgelser** | **Almindelig**: Alaninaminotransferase forhøjet, gamma-glutamyltransferase forhøjet og leverfunktionstest abnorme. Blodkreatinin forhøjet og blodurea forhøjet. **Ikke almindelig**: Aspartataminotransferase forhøjet, alkalisk fosfatase i blod forhøjet, kreatinfosfokinase i blod forhøjet, hæmoglobin nedsat og trombocyttal nedsat. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Paracetamol

Symptomer

I mange tilfælde af overdosering med paracetamol er der ingen tidlige symptomer. Bleghed, kvalme, opkastning, anoreksi og abdominalsmerte er tidlige tegn på overdosering med paracetamol. Leverskade kan vise sig 12 til 48 timer efter indtagelsen. Abnormiteter i glucosemetabolismen og metabolisk acidose kan forekomme. Ved svær forgiftning kan leverinsufficiens progrediere til encefalopati, hæmoragi, hypoglykæmi, hjerneødem og død. Akut nyreinsufficiens med akut tubulær nekrose, hvor lændesmerte, hæmaturi og proteinuri er stærke indikatorer, kan udvikles, selv i fravær af svær leverskade. Der er indberettet hjertearytmier og pancreatitis.

Håndtering

På grund af forskelle i retningslinjerne for håndtering af overdosering med paracetamol i de forskellige medlemslande samt løbende opdatering af behandlingsanbefalingerne bør den nationale giftinformation rådspørges med hensyn til de mest opdaterede behandlingsanbefalinger for behandling af overdosering med paracetamol.

Omgående behandling er afgørende i håndteringen af en overdosis paracetamol. På trods af manglende væsentlige tidlige symptomer bør patienter henvises akut til hospitalet med henblik på omgående lægehjælp.

Ved mistanke om akut overdosering med paracetamol eller spredt overdosering med paracetamol bør behandling med N-acetylcystein straks påbegyndes.

Behandling med aktivt kul bør overvejes, hvis overdoseringen har fundet sted inden for 1 time.

N-acetylcystein skal doseres ud fra vægtbaserede doseringstabeller for acetylcystein for voksne og børn, som findes i produktresumeet for N-acetylcystein eller i de nationale behandlingsretningslinjer.

Varigheden af behandlingen med N-acetylcystein afhænger af graden af leverskade og bør følge de nationale retningslinjers anbefalinger.

Der bør tages kontakt til en leverenhed

* Ved tegn på hepatocellulær skade (forhøjet ALAT) og kritisk påvirkede koagulationsparametre (INR > 1,6);
* Renal dysfunktion og/eller metabolisk acidose, der ikke kan korrigeres med væske;
* Encefalopati

Ibuprofen

Hos børn kan indtagelse af mere end 400 mg/kg forårsage symptomer. Hos voksne er dosisresponseffekten mindre klar. Halveringstiden ved overdosering er 1,5-3 timer.

Symptomer

De fleste patienter, der har indtaget klinisk betydende mængder NSAID, vil ikke udvikle andet end kvalme, opkastning, epigastrisk smerte eller i sjældnere tilfælde diarré. Tinnitus, hovedpine og gastrointestinal blødning er også muligt. Ved mere alvorlig forgiftning ses der toksicitet i centralnervesystemet, der manifesterer sig som døsighed, undertiden pirrelighed og desorientering eller koma. Patienter udvikler undertiden konvulsioner. Ved alvorlig forgiftning kan metabolisk acidose forekomme, og protrombintiden/INR kan være Hypotermi er blevet rapporteret efter administration af ibuprofen i både toksiske og terapeutiske doser. forlænget, sandsynligvis pga. interferens med cirkulerende størkningsfaktorers virkninger. Der kan forekomme akut nyreinsufficiens og leverskade. Forværring af astma er muligt hos astmatikere.

Længerevarende brug ved højere doser end de anbefalede eller overdosis kan resultere i renal tubulær acidose og hypokaliæmi.

Håndtering

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende og omfatte opretholdelse af frie luftveje og monitorering af hjerte og vitale værdier, indtil patienten er stabil. Overvej oral administration af aktivt kul, hvis patienten præsenterer inden for 1 time efter indtagelse af en potentielt toksisk mængde. Hvis de er hyppige eller langvarige, skal konvulsioner behandles med intravenøs diazepam eller lorazepam. Giv bronkodilatorer for astma.

Genopvarmning i tilfælde af hypotermi.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Paracetamol, kombinationer excl. psycholeptica, ATC-kode: N02BE51.

Virkningsmekanisme

Selvom den præcise placering og mekanisme for paracetamols analgetiske virkning ikke er klart defineret, inducerer det tilsyneladende analgesi ved at forhøje smertetærsklen. Den potentielle mekanisme kan omfatte hæmning af nitrogenoxid-signalvejen medieret af flere forskellige neurotransmitterreceptorer, herunder N-methyl-D-aspartat og substans P.

Ibuprofen er et propionsyre-derivat med analgetisk, anti-inflammatorisk og anti-pyretisk aktivitet. Lægemidlets terapeutiske virkninger som NSAID er et resultat af dets hæmmende virkning på enzymet cyklooxygenase, som medfører et fald i prostaglandinsyntesen.

Ibuprofens præcise virkningsmekanisme menes at være gennem perifer hæmning af cyklooxygenaser og efterfølgende hæmning af prostaglandinsyntesen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er udført randomiserede, dobbeltblindede studier med kombinationen med postoperativ smerte som akut tandsmertemodel. Studierne viste, at:

* Over 48 timer havde dette produkt en hurtigere indsættende virkning end begge dets to aktive indholdsstoffer og fremkaldte overlegen analgesi sammenlignet med den samme daglige dosis paracetamol (i hvile: p=0,007, 90 % CI [mm]: -20,04; -4,10, ved aktivitet, p=0,006, 90 % CI [mm]: -21,54; -4,58) og ibuprofen (i hvile p=0,003, 90 % CI [mm]: -21,54; -4,58, ved aktivitet, p=0,007, 90 % CI [mm]:-22,09; 4,56).

**Plot over smertescorer—De givne scorer er dem, der er bedømt for hver 4-timers periode postoperativt**



* Alle tre evaluerede doser (halv tablet eller én tablet eller to tabletter) var effektive sammenlignet med placebo (to tabletter: p=0,004, 95 % CI [mm/hr]:-23,32; -4,66; én tablet: p=0,002, 90 % CI [mm/hr]:-20,78; -4,84; halv tablet: p=0,002, 95 % CI [mm/hr]:-20,73; -4,51), og den højeste dosis [to tabletter] havde den største responsrate (50 %, p=0,003), laveste maksimum VAS-smertescorer (p=0,009, 95 % CI [mm]: -17,73; -2,41), længste tid til nødmedicinering (p=0,001, 95 % CI [t]: 2,27; 12,41) og laveste % patienter med behov for nødmedicinering (53,3 %, p=0,007). Alle disse mål var signifikant forskellige fra placebo (p<0,05).

**Forskelle i smerteintensitet efter behandlingsgruppe de første seks timer efter første dosis**

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på trombocytaggregation ved samtidig administration. Nogle farmakodynamiske studier viser, acetylsalicylsyres virkning på dannelse af tromboxan eller trombocytaggregation blev nedsat ved administration af enkeltdoser af ibuprofen på 400 mg inden for 8 timer før eller 30 minutter efter en dosis acetylsalicylsyre (81 mg) med umiddelbar udløsning. Selvom der er er usikkerhed vedrørende ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, kan muligheden for, at regelmæssig langvarig behandling med ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af lavdosis acetylsalicylsyre, ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 4.5).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Både paracetamol og ibuprofen absorberes let fra mave-tarmkanalen, og peak-plasmakoncentrationen forekommer ca. 10 til 60 minutter efter oral administration.

Distribution

Ligesom alle andre produkter, der indeholder paracetamol, fordeles det til de fleste kropsvæv.

Biotransformation

Paracetamol metaboliseres i udstrakt grad i leveren og udskilles i urinen, hovedsagelig som inaktive glucuronider og sulfatkonjugater. Mindre end 5 % af det udskilles uforandret. Paracetamols metabolitter omfatter et mindre, hydroxyleret mellemprodukt, som har levertoksisk aktivitet. Dette aktive mellemprodukt detoksificeres ved konjugation med glutathion. Det kan imidlertid akkumulere efter overdosering med paracetamol og kan, hvis denne ikke behandles, potentielt forårsage svær og endda permanent leverskade.

Paracetamol metaboliseres på en anden måde hos præmature spædbørn, nyfødte og små børn end hos voksne, med sulfatkongutatet som mest dominerende.

Ibuprofen bindes i høj grad (90-99 %) til plasmaproteiner og metaboliseres i udstrakt grad til inaktive forbindelser i leveren, hovedsagelig ved glucuronidering.

Paracetamols og ibuprofens metaboliske signalveje er helt forskellige, og der bør ikke være nogen lægemiddelinteraktioner, hvor det enes metabolisme påvirker det andets. Et formelt studie, hvor humane leverceller blev anvendt til at undersøge en sådan mulighed, fandt ingen potentielle lægemiddelinteraktioner i de metaboliske signalveje.

I et andet studie blev ibuprofens virkning på paracetamols oxidative metabolisme evalueret hos raske frivillige under faste. Resultaterne fra studiet viste, at ibuprofen ikke ændrede på mængden af paracetamol, der gennemgik oxidativ metabolisme, idet mængden af paracetamol og dets metabolitter (glutathion-, mercapturat-, cystein-, glucuronid- og sulfat-paracetamol) var den samme ved administration alene, som paracetamol, eller med samtidig administration af ibuprofen (som den faste kombination Doleron). Dette studie udelukker eventuelle yderligere leverrisici fra den levertoksiske metabolit, NAPQI, af paracetamol ved administration sammen med ibuprofen.

Elimination

Paracetamols halveringstid varierer fra ca. 1 til 3 timer.

Både de inaktive metabolitter og en lille mængde uforandret ibuprofen udskilles hurtigt og fuldstændigt af nyrerne; 95 % af den administrerede dosis elimineres i urinen inden for fire timer efter indtagelse. Ibuprofens halveringstid ligger i området 1,9 til 2,2 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Et specifikt studie til undersøgelse af mulige virkninger fra paracetamol på ibuprofens plasma-clearance og *vice versa* identificerede ingen lægemiddelinteraktioner.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ikke konventionelle studier, hvor man har anvendt aktuelt anerkendte standarder for evaluering af reproduktions- og udviklingstoksicitet. Ibuprofens og paracetamols toksikologiske sikkerhedsprofiler er blevet fastlagt i dyreforsøg og hos mennesker gennem omfattende klinisk erfaring. Der er ingen nye relevante prækliniske data ud over de data, der allerede er blevet præsenteret i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Prægelatiniseret majsstivelse

Majsstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose

Tværbunden natriumcarboxymethylcellulose

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

HPMC 2910/Hydroxypropylmethylcellulose 15cP (E464)

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Macrogol/PEG-4000

Natriumcitrat-dihydrat (E331)

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Pakningsstørrelser:

PVC/Al-blistere indeholdende 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vale Pharmaceuticals Limited

3 Anglesea Street

Clonmel

Co. Tipperary, E91 D6C5

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54929

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 25. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 4. februar 2025