

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Niebolix, 600 mg, tabletki powlekane

Niebolix, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Niebolix, 600 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka zawiera 600 mg ibuprofenu.

Niebolix, 800 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka zawiera 800 mg ibuprofenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Niebolix, 600 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka zawiera 1,6 mg sacharozy i 171 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Niebolix, 800 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka zawiera 2,2 mg sacharozy i 228 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Niebolix, 600 mg występuje w postaci białej lub prawie białej tabletki powlekanej w kształcie kapsułki, o szerokości 9 mm i długości 20 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Niebolix, 800 mg występuje w postaci białej lub prawie białej tabletki powlekanej w kształcie kapsułki, o szerokości 10 mm i długości 20 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niebolix, 600 mg:

Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (choroba Still), spondyloartropatie, reaktywne zapalenie stawów i łuszczykowe zapalenie stawów. Zapalenie kości i stawów (choroba zwyrodnieniowa stawów). Fibromialgia. Ostry ból w przebiegu dny moczanowej. Inne choroby tkanki łącznej wymagające leczenia przeciwbólowymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwzapalnym.

Ostre bóle mięśniowo-szkieletowe i ból pourazowy. Ból pooperacyjny, ból i obrzęk spowodowane zabiegiem stomatologicznym.

Bolesne miesiączkowanie. Leczenie w przypadku miesiączki krwotocznej u kobiet stosujących wkładkę wewnątrzmaciczną.

Profilaktyka migreny i leczenie napadów migreny.

Przemijający ból i stany gorączkowe, towarzyszące wirusowemu przeziębieniu i grypie, bóle mięśni i stawów, ból głowy i ból zęba. Nie wolno stosować produktu leczniczego podczas ospy wietrznej.

Niebolix, 800 mg:

Ciężkie choroby reumatyczne – leczenie objawowe bólu i stanu zapalnego w chorobach zapalnych stawów - np. reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (choroba Still), stany zwyrodnieniowe stawów – np. zapalenie kości i stawów (choroba zwyrodnieniowa stawów), spondyloartropatie, reaktywne zapalenie stawów i łuszczykowe zapalenie stawów. Fibromialgia. Ostry ból w przebiegu dny moczanowej. Inne choroby tkanki łącznej wymagające leczenia przeciwbólowymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwzapalnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Dorośli:

Dawkowanie ustalane jest indywidualnie dla każdego pacjenta. W większości wskazań, wystarczającą dawką jest od 400 mg do 600 mg, 3 do 4 razy na dobę. W cięższych przypadkach i w leczeniu ostrych stanów można stosować 800 mg, 3 razy na dobę.

W leczeniu bolesnego miesiączkowania zalecana dawka wynosi od 400 do 600 mg, 3 razy na dobę. W leczeniu miesiączki krwotocznej u kobiet stosujących wkładkę wewnątrzmaciczną należy stosować taką samą dawkę w dniach, w których spodziewane jest obfite krwawienie.

W profilaktyce migreny zwykle stosuje się 400 mg ibuprofenu, 3 razy na dobę. W leczeniu ostrego napadu migreny, dawka początkowa wynosi od 400 do 800 mg, gdy tylko wystąpią objawy, a następnie, w razie potrzeby, od 400 do 800 mg, 2 do 3 razy na dobę.

W leczeniu przemijającego bólu i stanów gorączkowych zalecana dawka wynosi od 400 do 600 mg, 3 razy na dobę.

W żadnym ze wskazań nie należy stosować pojedynczych dawek większych niż 1600 mg. Zazwyczaj, wystarczającą dawką jest 2400 mg na dobę. Nie należy przekraczać dawki 3200 mg na dobę.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 12 lat:

Dawka wynosi od 20 do 40 mg/kg mc. na dobę, podzielona na 3 do 4 dawek. Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 10 mg/kg mc.

Produktu leczniczego Niebolix o mocy 600 mg nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 30 kg. Dawka dla pacjentów o masie ciała od 30 do 50 kg, wynosi ½ tabletki (300 mg), 3 do 4 razy na dobę.

Produktu leczniczego Niebolix o mocy 800 mg nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 40 kg. Dawka dla pacjentów o masie ciała od 40 do 50 kg, wynosi ½ tabletki (400 mg), 3 do 4 razy na dobę.

U pacjentów o masie ciała większej niż 50 kg można stosować dawkę jak dla osób dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) niż pozostali pacjenci. Z tego względu, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie mniejszych dawek pojedynczych niż dawki podane powyżej. Patrz także „Niewydolność nerek” i „Niewydolność wątroby” oraz punkt 4.4.

Niewydolność nerek:

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i monitorować czynność nerek. Jeśli jest to możliwe, należy unikać stosowania ibuprofenu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 50 mL/minutę do 30 mL/minutę lub stężenie kreatyniny w surowicy krwi od 160 μ mol/L do 565 μ mol/L). Ibuprofen jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niewydolność wątroby:

Ibuprofen należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ibuprofen jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

- trzeci trymestr ciąży
- pacjenci, u których występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości (np. skurecz oskrzeli, astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) w odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA)
- występowanie w przeszłości krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem NLPZ
- ostra choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub towarzyszące krwawienie lub nawracające epizody owrzodzenia lub krwawienia, stwierdzone w wywiadzie (co najmniej dwa oddzielone w czasie, udokumentowane epizody)
- inne choroby predysponujące do krwawienia z przewodu pokarmowego
- ciężka niewydolność nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 mL/minutę)
- ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas niezbędny do kontroli objawów (patrz punkt 4.2).

Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi NLPZ, w tym z NLPZ z grupy selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2) (koksyby).

Działania niepożądane produktu leczniczego można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do leczenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz ostrzeżenia dotyczące przewodu pokarmowego i układu krążenia poniżej).

Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków:

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych w celu leczenia bólu głowy może prowadzić do zwiększenia jego nasilenia lub częstości występowania (ból głowy spowodowany

nadużywaniami leków). W razie wystąpienia lub podejrzenia takiej sytuacji należy zwrócić się do lekarza i przerwać leczenie. Rozpoznanie bólu głowy, wynikającego z nadużywania leków, należy podejrzewać u pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy, pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych. Nie należy stosować zwiększonych dawek w leczeniu tego typu bólu głowy.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego:

Niebolix może maskować objawy podmiotowe zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to do pogorszenia skutków zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego, bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli produkt leczniczy Niebolix stosowany jest z powodu gorączki lub bólu, związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W przypadku leczenia w warunkach pozaszpitalnych, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej podatni na występowanie działań niepożądanych po zastosowaniu NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego, które zagrażać życiu (patrz punkt 4.2).

Wpływ na układ krążenia i krążenie mózgowe:

W związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano przypadki zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków, dlatego zaleca się odpowiednią kontrolę oraz konsultacje pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym, badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

W przypadku pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasa II-III wg skali NYHA), rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, należy starannie rozważyć leczenie ibuprofenem i unikać stosowania dużych dawek (2400 mg na dobę).

Należy również starannie rozważyć rozpoczęcie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca lub palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli konieczne jest stosowanie dużych dawek ibuprofenu (2400 mg na dobę).

Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, szczególnie, jeśli pacjent stosuje inhibitory ACE, inhibitory receptora angiotensyny II lub leki moczopędne oszczędzające potas.

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność niektórych leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych ibuprofenem zgłaszano przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa zdefiniowano jako objawy sercowo-naczyniowe wtórne do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości związanej ze zwężeniem tętnic wieńcowych i potencjalnie prowadzącej do zawału mięśnia sercowego.

Wpływ na nerki:

U pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca należy monitorować czynność nerek i czynność układu krążenia podczas leczenia ibuprofenem. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania ibuprofenu u pacjentów

z umiarkowaną niewydolnością nerek lub wątroby. Ibuprofen jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby.

Odwodnienie podczas stosowania NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Dlatego też, przed rozpoczęciem stosowania ibuprofenu należy leczyć wszelkie odwodnienie.

U dzieci, młodzieży i pacjentów w podeszłym wieku z odwodnieniem istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia ibuprofenem u pacjentów z istniejącym wcześniej, znacznym odwodnieniem. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, długotrwałe stosowanie ibuprofenu powodowało martwicę brodawek nerkowych i inne patologiczne zmiany w nerkach.

Przypadki toksycznego działania na nerki obserwowano także u pacjentów, u których prostaglandyny pełnią rolę wyrównawczą w utrzymaniu perfuzji nerek. U tych pacjentów, podawanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zahamowanie tworzenia się prostaglandyn i prowadzić do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki, co może skutkować wystąpieniem niewydolności nerek. Największe ryzyko takich reakcji występuje u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących leki moczopędne lub inhibitory ACE oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby lub niewydolnością serca. Po przerwaniu leczenia stan pacjenta zwykle powraca do poziomu sprzed leczenia.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego:

Dla wszystkich leków z grupy NLPZ zgłaszano krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego, mogące zagrażać życiu, występujące podczas leczenia, u pacjentów z objawami ostrzegawczymi lub bez tych objawów lub u pacjentów z poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ibuprofen zmniejsza aktywację i agregację płytek krwi, jednak efekt to jest przejściowy i trwa nie dłużej niż 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5), pacjentów z hemofilią i innych pacjentów z trombocytopenią lub chorobą powodującą zaburzenia układu krzepnięcia. Działanie to zwiększa również ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ i jest większe u pacjentów, u których w przeszłości występowało krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.3), oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy w małych dawkach lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5), należy zalecić stosowanie leków działających osłonowo na błonę śluzową, takich jak mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej.

Pacjenci, u których w przeszłości występowały działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie jeśli wystąpią one na początku leczenia. Należy ostrzec pacjentów o stosowaniu innych leków, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takich jak kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe (jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki hamujące agregację płytek krwi (takie jak kwas acetylosalicylowy) (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Niebolix.

NLPZ należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami układu pokarmowego takimi jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna, ponieważ objawy tych chorób mogą się nasilić (patrz punkt 4.8).

Ciężkie skórne działania niepożądane:

W związku ze stosowaniem NLPZ bardzo rzadko zgłaszano ciężkie, czasami zagrażające życiu reakcje skórne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko tych reakcji występuje w początkowym okresie leczenia. W większości przypadków objawy pojawiają się podczas pierwszego miesiąca leczenia. Zgłaszano ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP) związaną ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ibuprofen. Należy zaprzestać przyjmowania produktu leczniczego Niebolix, jeśli u pacjenta wystąpi wysypka skórna, zmiany na błonach śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

W pojedynczych przypadkach, przyczyną ciężkich powikłań związanych z zakażeniem skóry i tkanek miękkich może być ospa wietrzna. Dotychczas nie ustalono, czy stosowanie NLPZ może prowadzić do nasilenia tych zakażeń. Dlatego nie zaleca się stosowania ibuprofenu w przypadku wystąpienia ospy wietrznej.

Stosowanie ibuprofenu może upośledzać płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet starających się zajść w ciążę. Zaleca się odstawienie ibuprofenu u kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom pod kątem niepłodności.

NLPZ mogą powodować nasilenie objawów u niektórych pacjentów z astmą (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Niebolix zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Niebolix zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Wodorowęglan sodu i leki zobojętniające zawierające wodorotlenek glinu lub magnezu przyspieszają i zwiększają wchłanianie ibuprofenu. Sukralfat nieznacznie opóźnia wchłanianie ibuprofenu, ale nie ma wpływu na ilość wchłanianego leku.

Żywyce jonowymienne (kolestyramina i kolestypol)

Kolestyramina i kolestypol mogą zmniejszać wchłanianie ibuprofenu. Należy przyjmować je osobno.

Leki przeciwnadciśnieniowe, beta-adrenolityczne i moczopędne:

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, leki beta-adrenolityczne i leki moczopędne. Jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II z inhibitorami cyklooksygenazy (COX) może prowadzić do pogorszenia czynności nerek u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku). Może to prowadzić do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jednak jest zwykle odwracalna. Należy

zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ i inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawadniać pacjentów i rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia. Leki moczopędne mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne NLPZ.

NLPZ zmniejszają również skuteczność działania furosemidu w leczeniu niewydolności serca. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może prowadzić do wystąpienia hiperkalemii.

Inhibitory COX-2 i inne leki z grupy NLPZ

Nie należy stosować ibuprofenu jednocześnie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, gdyż może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.

Induktory i inhibitory CYP450

Teoretycznie, induktory izoenzymów CYP2C8 i CYP2C9 układu cytochromu CYP450, takie jak fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna, mogą przyspieszać eliminację ibuprofenu (co może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności). Inhibitory tych enzymów, np. flukonazol, mogą z kolei opóźniać eliminację ibuprofenu (co może zwiększać podatność pacjenta na wystąpienie działań niepożądanych ibuprofenu).

Zydowudyna

Istnieje zwiększone ryzyko wylewów krwi do stawów i powstawania krwaków u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV, otrzymujących jednocześnie zydowudynę i ibuprofen.

Klofibrat

Klofibrat może spowalniać metabolizm ibuprofenu, ale znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Kortykosteroidy

Zwiększone ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego przyjmowania tych produktów leczniczych zaleca się ścisłą kontrolę stanu pacjenta.

Leki przeciwzakrzepowe

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

Leki przeciwplatek i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI)

Leki hamujące agregację płytek krwi (np. tyklopidyna i kłopidogrel) i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) mogą zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy wypiera ibuprofen z jego połączeń z białkami osocza, co przyspiesza eliminację ibuprofenu.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego, ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego, polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy te produkty lecznicze są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu

acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

Mifepryston

Teoretycznie, możliwe jest zmniejszenie skuteczności tego produktu leczniczego w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn przez NLPZ. Ograniczone dowody wskazują, że jednoczesne zastosowanie produktu leczniczego z grupy NLPZ w dniu podania prostaglandyny nie ma wpływu na działanie mifeprystonu lub prostaglandyny na rozwarcie szyjki macicy lub skurcze macicy i nie zmniejsza skuteczności klinicznej farmakologicznego wywoływania poronienia.

Antybiotyki z grupy chinolonów

Pacjenci przyjmujący NLPZ jednocześnie z antybiotykami z grupy chinolonów mogą być narażeni na zwiększone ryzyko drgawek.

Doustne leki przeciwcukrzycowe i leki przeciwpadaczkowe

Jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły istotne interakcje ibuprofenu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub przeciwpadaczkowymi.

Digoksyna

U pacjentów z niewydolnością nerek, leczonych ibuprofenem, należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy krwi i, w razie konieczności, dostosować dawkę digoksyny na początku lub po zakończeniu leczenia ibuprofenem.

Lit

Ibuprofen zmniejsza eliminację litu. Należy monitorować stężenie litu w surowicy krwi i w razie konieczności dostosować dawkę litu na początku lub po zakończeniu leczenia ibuprofenem.

Leki beta-adrenolityczne

NLPZ zmniejszają działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych.

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i kolestyraminy może zmniejszyć wchłanianie ibuprofenu w przewodzie pokarmowym. Jednakże, znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Metotreksat

Ibuprofen zmniejsza klirens nerkowy metotreksatu, co może zwiększać działanie toksyczne metotreksatu. Jednakże, nie uważa się za prawdopodobne, aby wystąpiły istotne interakcje w przypadku leczenia małymi dawkami metotreksatu (dawki stosowane w leczeniu chorób reumatologicznych).

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie NLPZ i cyklosporyny może prowadzić do zmniejszenia syntezy prostacykliny w nerkach i zwiększenia ryzyka działania nefrotoksycznego. Z tego względu, w przypadku leczenia skojarzonego należy dokładnie monitorować czynność nerek.

Takrolimus i syrolimus

Tak, jak w przypadku innych NLPZ, stosowanie ibuprofenu jednocześnie z takrolimusem lub syrolimusem może prowadzić do zwiększenia ryzyka działania nefrotoksycznego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego przyjmowania tych leków i zawsze, gdy jest to możliwe, dostosować dawki w oparciu o stężenia w surowicy krwi.

Aminoglikozydy

NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów.

Leki roślinne

Miłorząb dwukłapowy (*Ginkgo biloba*) może zwiększać ryzyko krwawienia związanego ze stosowaniem NLPZ.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia i rozwoju wad wrodzonych serca i rozszczepienia powłok brzusznych (wytrzewienie) u płodu w następstwie stosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko bezwzględne wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zwiększenie strat zarodków (zarówno w fazie przed- i poimplantacyjnej) oraz zwiększoną częstość obumierania płodów. Ponadto, u zwierząt, którym w okresie organogenezy podawano inhibitor syntezy prostaglandyn, zgłaszano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych (w tym wad układu sercowo-naczyniowego).

Od 20. tygodnia ciąży, stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto, zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po zastosowaniu leczenia ibuprofenem w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym, ibuprofenu nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen stosuje kobieta, która planuje zajść w ciążę lub jest w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czas stosowania jak najkrótszy. Od 20. tygodnia ciąży, po ekspozycji na ibuprofen przez kilka dni, należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Należy odstawić ibuprofen w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Stosowanie wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn w trzecim trymestrze ciąży może narazić płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (przedwczesne zwężenie lub zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej).

Stosowanie wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn w końcowym okresie ciąży może narazić matkę i noworodka na:

- hamowanie agregacji płytek krwi i wydłużenie czasu krwawienia, nawet po bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy, co może powodować opóźnienie lub wydłużenie porodu.

Z tych powodów, przeciwwskazane jest stosowanie ibuprofenu w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Ibuprofen można stosować w okresie karmienia piersią, jeżeli jest to konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niebolix zazwyczaj nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane ibuprofenu dotyczą głównie układu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Najczęściej występujące działania niepożądane wynikają z farmakologicznego wpływu ibuprofenu na enzym cyklooksygenazę w płytkach krwi, nerkach i błonie śluzowej przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości, anafilaksja i zaostrzenie astmy są możliwymi, ale rzadko występującymi działaniami niepożądanymi (patrz punkt 4.3).

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia funkcji płytek krwi, które mogą powodować krwawienie		Niedokrwistość hemolityczna, anomalia Pelgera-Hüeta, trombocytopenia, plamica małopłytkowa, limfopenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperkaliemia		
Zaburzenia psychiczne	Nastój depresyjny, senność	Nerwowość, uczucie dezorientacji, koszmary senne, zaburzenia funkcji poznawczych, omamy, objawy paranoidalne, psychoza paranoidalna, bezsenność	Delirium (u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie takryną)		
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pustki w głowie, ból głowy	Parestezje	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*)		
Zaburzenia oka			Przejściowe niewyraźne widzenie, keratopatia wirowata		
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach		Pogorszenie słuchu		

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca**)	Zaostrzenie niewydolności serca		Zaostrzenie objawów choroby niedokrwiennej serca, zaburzenia rytmu serca		Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe**)	Obrzęki obwodowe				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność, zaostrzenie astmy		
Zaburzenia żołądka i jelit***)	Ból w górnej części brzucha, zgaga, nudności, biegunka	Owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienie z przewodu pokarmowego, smoliste stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Perforacja przewodu pokarmowego, krwiste wymioty, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub zapalenia odbytnicy, inne postaci zapalenia jelita grubego, zapalenie ślinianek, zapalenie trzustki	Zwężenie jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczką, zapalenie wątroby		

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej****)	Pokrzywka, świąd, obrzęk naczyń i naczyń ruchomych, obrzęk twarzy, inne obrzęki skóry i błon śluzowych		Pęcherzowe wysypki skórne, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, reakcje nadwrażliwości na światło, zaostrzenie trądziku, łysienie, łuszczyca, opryszczkowe zapalenie skóry, toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus</i> , SLE), pęcherzowe wysypki skórne z gorączką (u pacjentów z SLE), kontaktowe zapalenie skóry		Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. <i>Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Niewydolność nerek, toksyczny wpływ na nerki (np. martwica cewek lub brodawek nerkowych), zespół nerczycowy, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, białkomocz, kłębuszkowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Anafilaksja		

*) Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych:

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występuje rzadko, a ryzyko wydaje się być większe u pacjentów z SLE lub inną chorobą tkanki łącznej. Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zgłaszano również u pacjentów bez chorób przewlekłych.

**) Zaburzenia sercowo-naczyniowe:

Zgłaszano obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca w związku ze stosowaniem NLPZ.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę), może wiązać się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (takich jak zawał mięśnia sercowego lub udar) (patrz punkt 4.4).

*****) Zaburzenia żołądka i jelit:**

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenia, perforacje lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Niekiedy mogą one zagrażać życiu – szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po zastosowaniu produktu leczniczego zgłaszano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, zgagę, ból brzucha, obecność krwi w stolcu, krwiste wymioty, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i zaostrzenie zapalenia okrężnicy lub choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

******) Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Pęcherzowe reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko).

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 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ciężkie zatrucie spowodowane przedawkowaniem ibuprofenu występuje rzadko. W większości przypadków działania niepożądane występują w ciągu 4 godzin po przedawkowaniu. Nie ma wyraźnej zależności pomiędzy dawką ibuprofenu, a stopniem nasilenia działań niepożądanych. U niektórych pacjentów wystąpiły ciężkie objawy przedawkowania po zastosowaniu od 3 g do 4 g, a u innych pacjentów nie wystąpiły żadne objawy przedawkowania po przyjęciu od 20 g do 40 g.

Objawy przedawkowania mogą obejmować ból brzucha, nudności, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwiste wymioty, senność, dezorientację, pobudzenie, zawroty głowy, ból głowy, zmniejszony poziom świadomości, śpiączkę, drgawki, podwójne widzenie, oczopląs, szum w uszach, drżenie mięśni, pocenie się, uczucie zimna, hipotermię, błądność, wysypkę, świąd, obrzęk błon śluzowych, inne rodzaje obrzęków, trudności w oddychaniu, hiperwentylację, nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze, tachykardię lub bradykardię, wstrząs, ostrą odwracalną niewydolność nerek, martwicę kanalików nerkowych i zaburzenia równowagi elektrolitowej. W przypadku ciężkich zatruc może wystąpić kwasica metaboliczna.

W przypadku dzieci, jeśli przyjęta dawka była mniejsza niż 100 mg/kg mc., wystarczające jest monitorowanie pacjenta w domu. Po przyjęciu dawki od 100 do 400 mg/kg mc. zaleca się podanie węgla aktywowanego i monitorowanie w placówce służby zdrowia przez co najmniej 4 godziny. W przypadku dawek większych niż 400 mg/kg mc. konieczne jest podanie węgla aktywowanego i dłuższa kontrola w warunkach szpitalnych. W przypadku pacjentów dorosłych, zaleca się płukanie żołądka, jeśli od przedawkowania upłynęło mniej niż dwie godziny. Pacjentowi należy podać węgiel

aktywowany, aby zapobiec wchłanianiu ibuprofenu. Eliminację ibuprofenu można przyspieszyć, wykonując płukanie jelit. W innym przypadku, leczenie przedawkowania ma charakter wspomagający. Ibuprofen nie jest usuwany w procesie dializy. Zaleca się monitorowanie czynności nerek u osób dorosłych, jeśli przyjęta dawka była większa niż 6000 mg. Można również rozważyć leczenie blokerami receptora H₂ lub inhibitorami pompy protonowej, aby zapobiec powikłaniom żołądkowo-jelitowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego
Kod ATC: M01AE01

Ibuprofen jest racemicznym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy pochodnych kwasu propionowego. Działanie farmakologiczne ibuprofenu wynika głównie z hamowania enzymów COX i hamowania syntezy prostaglandyn. Synteza prostaglandyn jest hamowana przez S-enancjomer. W organizmie, 60% do 70% R-enancjomeru ibuprofenu jest przekształcane w S-enancjomer, podczas gdy odwrotna konwersja nie zachodzi. Powstające w wyniku konwersji metabolity pośrednie są również farmakologicznie czynne. Stereoizomery nie mają wpływu na działanie przeciwzapalne ibuprofenu, które wynika z hamowania aktywności leukocytów. Działanie przeciwgorączkowe ibuprofenu rozpoczyna się później niż jego działanie przeciwbólowe, co z kolei koreluje z szybkością wchłaniania ibuprofenu. Hamowanie syntezy prostaglandyn może również stanowić wyjaśnienie wpływu ibuprofenu na mechanizmy ochronne błony śluzowej żołądka, krążenie nerkowe i czynność płytek krwi.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy produkty te są przyjmowane jednocześnie. W niektórych badaniach farmakodynamicznych obserwowano, że po podaniu pojedynczej dawki 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed podaniem kwasu acetylosalicylowego w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) lub 30 minut po jej podaniu, występuje zmniejszenie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Nie uważa się za prawdopodobne, aby sporadycznie stosowany ibuprofen miał istotne klinicznie działanie (patrz punkt 4.5).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ibuprofen ulega prawie całkowitemu wchłonięciu. Jego biodostępność wynosi ponad 80%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu opóźnia wchłanianie, ale nie zmniejsza biodostępności. Uważa się, że terapeutyczne stężenie w osoczu wynosi 10 mcg/mL.

Dystrybucja

Ibuprofen wiąże się silnie z białkami osocza (>99%), głównie z albuminami, a objętość dystrybucji wynosi 0,1 do 0,2 L/kg. Ibuprofen przenika w stężeniach terapeutycznych do płynu stawowego i płynu mózgowo-rdzeniowego, osiągając w nich maksymalne stężenia później niż w osoczu.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu pojedynczych dawek do 600 mg farmakokinetyka ibuprofenu jest liniowa. Po zastosowaniu większych dawek, wiązanie z białkami osocza ulega wysyceniu, stężenie wolnego ibuprofenu w osoczu zwiększa się, a eliminacja ibuprofenu ulega przyspieszeniu.

Metabolizm

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 2 do 3 godzin w osoczu i od 4 do 6 godzin w płynie stawowym i płynie mózgowo-rdzeniowym. Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie za pośrednictwem izoenzymów CYP2C8 i CYP2C9 układu cytochromu CYP450. Indywidualne różnice w aktywności tych enzymów mogą wpływać na metabolizm ibuprofenu. Głównymi metabolitami są (2-hydroksy) i karboksy-ibuprofen. Powstają również nieznaczne ilości (1-hydroksy) i (3-hydroksy) ibuprofenu. 4% do 10% ibuprofenu ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Metabolity nie są czynne farmakologicznie i są wydalone z moczem wraz z niewielką ilością ibuprofenu w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym, 80% do 90% dawki jest wydalone z moczem. Tylko niewielka ilość jest wydalana z żółcią. Całkowity klirens ibuprofenu wynosi $0,75 \pm 0,20$ mL/minutę/kg mc., z czego około 1% stanowi klirens nerkowy. Farmakokinetyka ibuprofenu u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy nie różni się od farmakokinetyki u osób dorosłych. Wpływ procesu starzenia się na farmakokinetykę ibuprofenu jest również niewielki. Ibuprofen nie ulega istotnej kumulacji w przypadku niewydolności nerek. Ibuprofen nie jest usuwany w procesie dializy. W przypadku niewydolności wątroby eliminacja ibuprofenu jest opóźniona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych, ostra toksyczność ibuprofenu przejawiała się w postaci działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, wymiotów, owrzodzeń przewodu pokarmowego i krwawienia z przewodu pokarmowego. Występowało również uszkodzenie nerek, objawiające się albuminurią. W przypadku długotrwałego stosowania, podobne objawy toksyczności występowały również podczas podawania dawek istotnych klinicznie.

Dane dotyczące toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa wykazały szkodliwy wpływ na płód w postaci działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego) oraz na matkę, taki jak hamowanie skurczów macicy, opóźnienie i (lub) wydłużenie porodu. Ibuprofen nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Żelatyna
Makrogol 600
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka tabletki:

Sacharoza
Hypromeloza
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerol (E 422) (85%)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające blister z folii PVC/Aluminium: 10 lub 30 tabletek.

Tekturowe pudełko zawierające butelkę z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z HDPE: 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Niebolix, 600 mg: Pozwolenie nr: 28738

Niebolix, 800 mg: Pozwolenie nr: 28739

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO