

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ibuprofen B. Braun 400 mg šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur 4 mg ibuprofēna (*ibuprofenum*).

Katra 100 ml pudele satur 400 mg ibuprofēna (*ibuprofenum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs ml šķīduma satur 9,10 mg nātrija hlorīda (3,58 mg nātrija);

Katra 100 ml pudele satur 910 mg nātrija hlorīda (358 mg nātrija).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums infūzijām, bez redzamām daļiņām.

pH: 6,8-7,8

Osmolaritāte: 310-360 mOsm/l

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ibuprofen B. Braun ir paredzēts pieaugušajiem akūtu vidēji stipru sāpju un drudža īstermiņa simptomātiskai ārstēšanai, ja intravenoza ievadīšana ir klīniski pamatota, kad citi ievadīšanas veidi nav iespējami.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Nevēlamās blakusparādības var samazināt, lietojot mazāko efektīvo devu visīsāko laiku, kāds nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles jālieto tikai gadījumos, kad iekšķīga lietošana nav piemērota. Pacientam pēc iespējas ātrāk ir jāpāriet uz iekšķīgu lietošanu.

Šīs zāles ir paredzētas tikai īslaicīgai akūtai ārstēšanai un tās nedrīkst lietot ilgāk par 3 dienām. Lai samazinātu iespējamo nieru nevēlamo blakusparādību risku, jāuztur adekvāta pacientu hidratācija.

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 400 mg ibuprofēna ik pēc 6-8 stundām, ja nepieciešams. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo maksimālo dienas devu 1200 mg.

Gados vecāki pacienti

Tāpat kā lietojot visus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), jāievēro piesardzība ārstējot gados vecākus pacientus, jo parasti viņiem ir lielāka nosliece uz nevēlamajām blakusparādībām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) un viņiem ir lielāka iespēja rasties nieru, aknu un sirds-asinsvadu sistēmas darbības traucējumiem, kā arī viņi biežāk vienlaicīgi lieto citas zāles. Šai pacientu grupai īpaši ir ieteicams nozīmēt mazāko efektīvo devu visīsāko laiku, kāds nepieciešams simptomu kontrolei. Ārstēšana regulāri jāpārskata un jāpārtrauc, ja nenovēro ieguvumu vai rodas nepanesība.

Nieru mazspēja

Lietojo NPL pacientiem ar nieru mazspēju, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma deva ir jāsamazina un jāsaglabā pēc iespējas mazāka īsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei, un jākontrolē nieru darbība. Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu mazspēja

Lietojo NPL šajā pacientu grupā, ir jāievēro piesardzība, lai gan farmakokinētikas profila atšķirības nav novērotas. Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju ārstēšana jāsāk ar samazinātu devu, deva jāsamazina pēc iespējas mazāka īsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei, un viņi rūpīgi jākontrolē. Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem. Ibuprofen B. Braun lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta. Tādēļ drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai. Ibuprofen B. Braun drīkst ievadīt ārstēšanas laikā tikai kvalificēti veselības profesionāļi vidē, kur ir pieejams atbilstošs aprīkojums.

Šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem NPL vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Anamnēzē bronhospazma, astma, rinīts, angioedēma vai nātrene, kas saistīta ar acetilsalicilskābes (ASA) vai citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanu.
- Stāvokļi, kas saistīti ar palielinātu noslieci uz asiņošanu vai aktīvu asiņošanu, piemēram, trombocitopēnija.
- Aktīva peptiska čūla/asiņošana vai to atkārtošanās anamnēzē (divas vai vairāk atsevišķas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes);
- Kuņģa un zarnu trakta asiņošana vai perforācija anamnēzē, kas saistīta ar iepriekšēju NPL terapiju.
- Cerebrovaskulāra vai cita aktīva asiņošana.

- Smaga aknu vai nieru mazspēja.
- Smaga sirds mazspēja (IV klase pēc NYHA).
- Smaga dehidratācija (ko izraisīja vemšana, caureja vai nepietiekama šķidruma lietošana).
- Grūtniecības pēdējais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevēlamās blakusparādības var samazināt, lietojot mazāko efektīvo devu visīsāko laiku, kāds nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas Ibuprofen B. Braun lietošanas ar NPL, tajā skaitā selektīviem ciklooksigenāzes-2 inhibitoriem (Coxib).

NPL nevēlamo blakusparādību, īpaši kuņģa un zarnu trakta asiņošanas un perforācijas, kas var būt letāla, biežums ir palielināts gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar kuņģa-zarnu traktu saistītais risks

Par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu vai perforāciju, kas var būt letāla, ir ziņots ārstēšanas ar visiem NPL laikā, neatkarīgi no brīdinošu simptomu esamības vai nopietnām kuņģa un zarnu parādībām anamnēzē.

Kuņģa un zarnu trakta asiņošanas, čūlu vai perforācijas risks ir augstāks, palielinoties NPL devai, pacientiem ar čūlu anamnēzē, īpaši, ja ir asiņošanas vai perforācijas komplikācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu), un gados vecākiem cilvēkiem. Šiem pacientiem ārstēšana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu. Šiem pacientiem un arī pacientiem, kuriem vienlaicīgi nepieciešamas mazas acetilsalicilskābes (ASA) devas vai citas zāles, kas var paaugstināt ar kuņģa uz zarnu traktu saistīto risku (skatīt 4.5. apakšpunktu), jāapsver vienlaicīga terapija ar protektīviem līdzekļiem (piem., misoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem).

Pacientiem ar kuņģa un zarnu trakta toksicitāti anamnēzē, īpaši gados vecākiem cilvēkiem, jāziņo par jebkādiem neparastiem abdomināliem simptomiem (īpaši kuņģa un zarnu trakta asiņošanu), īpaši ārstēšanas sākuma posmos.

Piesardzība ir ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas var paaugstināt čūlu vai asiņošanas risku, piemēram, iekšķīgi lietojamie kortikosteroīdi, tādi antikoagulanti kā (piem., varfarīns, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori vai tādi antitrombocītu līdzekļi kā (piem., acetilsalicilskābe (ASA) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja pacientiem, kuri lieto Ibuprofen B. Braun, rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošana vai čūlas, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

NPL jānozīmē piesardzīgi pacientiem ar kuņģa un zarnu trakta slimību (čūlaino kolītu, Krona slimību) anamnēzē, jo šie stāvokļi var paasināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu un smadzeņu asinsriti

Klīniskie pētījumi liecina, ka ibuprofēna lietošana, īpaši lielā devā (2400 mg dienā), var būt saistīta ar arteriālas trombozes gadījumu (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) riska nelielu paaugstināšanos. Kopumā epidemioloģiskie pētījumi nelielā mērā liecina, ka ibuprofēns mazās devās (piem., ≤ 1200 mg dienā) ir saistīts ar arteriālas trombozes gadījumu riska paaugstināšanos.

Pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju (NYHA II-III), diagnosticētu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimību un/vai smadzeņu asinsvadu slimību drīkst ārstēt ar ibuprofēnu tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas, un ir jāizvairās no lielām devām (2400 mg dienā).

Rūpīga izvērtēšana nepieciešama arī pirms ilgstošas ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar kardiovaskulāru traucējumu riska faktoriem (piem., hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu, īpaši tad, ja nepieciešamas lielas ibuprofēna devas (2400 mg dienā).

Nopietnas ādas reakcijas

Ļoti reti saistībā ar NPL lietošanu ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, dažas no kurām bija letālas, tajā skaitā par eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo reakciju risks pacientiem ir augstāks terapijas sākumā – vairumā gadījumu šīs reakcijas rodas ārstēšanas pirmajā mēnesī. Saistībā ar ibuprofēnu saturošām zālēm ir ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP). Parādotes pirmajām nopietnām ādas reakcijām, tādām kā, izsitumi uz ādas, gļotādas bojājumi vai jebkuras citas paaugstinātas jutības pazīmes, Ibuprofen B. Braun lietošana ir jāpārtrauc.

Aknu vai nieru mazspēja

Ibuprofēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru slimību anamnēzē, un īpaši vienlaicīgi ārstējot ar diurētiskiem līdzekļiem, jo prostaglandīnu inhibīcija var izraisīt šķidruma aizturi un nieru darbības traucējumus. Šiem pacientiem ibuprofēns jālieto mazākā iespējamā devā un regulāri jākontrolē pacienta nieru darbība.

Dehidratācijas gadījumā ir jānodrošina pietiekama šķidruma lietošana. Dehidratētiem pacientiem, piemēram, caurejas dēļ, jāievēro īpaša piesardzība, jo dehidratācija var būt nieru mazspējas attīstību izraisošs faktors.

Pretsāpju līdzekļu regulāra lietošana, īpaši kombinējot dažādas pretsāpju vielas, var izraisīt nieru bojājumu ar nieru mazspējas risku (pretsāpju līdzekļu nefropātija). Risks ir augstāks gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru mazspēju, sirds mazspēju, aknu darbības traucējumiem un tiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus vai AKE inhibitorus. Parasti pēc NPL terapijas pārtraukšanas pacienta pirmsārstēšanas stāvoklis atjaunojas.

Tāpat kā citi NPL, ibuprofēns var izraisīt dažu aknu funkcionālo rādītāju vieglu pārejošu paaugstināšanos, kā arī nozīmīgu transamināžu paaugstināšanos. Ja šie rādītāji nozīmīgi paaugstinās, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Anafilaktoīdas reakcijas

Intravenozas infūzijas laikā ieteicama standarta prakse – rūpīga pacienta kontrole, īpaši infūzijas sākumā, lai atklātu jebkādu aktīvās vielas vai palīgvielu izraisītu anafilaktisku reakciju.

Smagas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piem., anafilaktiskais šoks) novēroja ļoti reti. Parādotes paaugstinātas jutības pirmajām pazīmēm pēc Ibuprofen B. Braun ievadīšanas, terapija ir jāpārtrauc un jāuzsāk simptomātiska ārstēšana. Medicīniski nepieciešamie pasākumi atbilstoši simptomiem ir jāuzsāk speciālistiem.

Elpošanas traucējumi

Ja šīs zāles ievada pacientiem ar bronhiālo astmu, hronisku rinītu vai alerģiskām slimībām vai pacientiem ar šiem stāvokļiem anamnēzē, nepieciešama piesardzība, jo ir ziņots, ka NPL šādiem pacientiem izraisa bronhospazmu, nātreni vai angioedēmu.

Ietekme uz asinsradi

Ibuprofēns var īslaicīgi inhibēt asins-trombocītu funkciju (trombocītu agregāciju), pagarinot asinstececs laiku un paaugstinot asiņošanas risku.

Pacientiem, kuri saņem ASA trombocītu agregācijas inhibīcijai, ibuprofēnu var lietot tikai ievērojot īpašu piesardzību (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Tādēļ pacienti ar asinsreces traucējumiem vai tie, kuriem paredzama ķirurģiska operācija, ir jākontrolē. Īpaša medicīniska piesardzība ir nepieciešama, lietojot pacientiem uzreiz pēc apjomīgas ķirurģiskas operācijas.

Ibuprofēna ilgstošas lietošanas laikā ir nepieciešama aknu rādītāju, nieru darbības un asinsanalīzes regulāra pārbaude.

Pacientiem ar iedzimtiem porfirīna metabolisma traucējumiem (piem., akūtu intermitējošu porfiriju) ibuprofēnu drīkst lietot tikai pēc stingras ieguvuma/riska izvērtēšanas.

Lietojo NPL vienlaicīgi ar alkoholu, var palielināties ar aktīvo vielu saistītās nevēlamās blakusparādības, īpaši tās, kas saistītas ar kuņģa un zarnu traktu vai centrālo nervu sistēmu.

Pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem, kas var pasliktināties, jāievēro piesardzība:

- pacientiem, kuriem ir alerģiska reakcija pret citām vielām, jo lietojot arī šīs zāles, viņiem pastāv lielāks paaugstinātas jutības reakciju risks;
- pacientiem, kuriem ir siena drudzis, deguna polipi vai hroniski obstruktīvi elpošanas traucējumi, jo viņiem pastāv lielāks alerģiskas reakcijas rašanās risks. Tā var izpausties kā astmas lēkmes (tā saucamā pretsāpju līdzekļu astma), Kvinkes tūska vai nātrene.

Aseptisks meningīts

Lietojo ibuprofēnu pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi, ir ziņots par dažiem aseptiska meningīta gadījumiem. Lai gan tā rašanās varbūtība ir lielāka pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi un saistītām saistaudu slimībām, par to ir ziņots dažiem pacientiem bez jebkādām hroniskām pamatslimībām. Tādēļ tas ir jāņem vērā, nozīmējot šo ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz redzi

Lietojo ibuprofēnu iekšķīgi, ir ziņots par neskaidru redzi vai redzes pasliktināšanos, skotomām un krāsu redzes izmaiņām. Ja pacientam rodas šādas sūdzības, ibuprofēna lietošana ir jāpārtrauc un pacients jānosūta uz oftalmoloģisku izmeklēšanu, kas ietver centrālās redzes lauka un krāsu redzes pārbaudi.

Citi

Ilgstoša pretsāpju līdzekļu lietošana var izraisīt galvassāpes, ko nedrīkst ārstēt, palielinot zāļu devu.

Izņēmuma gadījumos vējbakas var izraisīt nopietnas ādas un mīksto audu infekciozas komplikācijas. Pašlaik nevar izslēgt NPL veicinošo lomu šo infekciju pasliktināšanā. Tādēļ ir ieteicams izvairīties no Ibuprofen B. Braun lietošanas vējbaku gadījumā.

Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana

Ibuprofēns var maskēt infekcijas simptomus, kas var aizkavēt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu untāpēc var pasliktināt infekcijas iznākumu. Tas ir novērots saistībā ar bakteriālu sadzīvē iegūtu pneimoniju un bakteriālām vējbaku komplikācijām. Kad Ibuprofen B. Braun šķīdumu infūzijām lieto ar infekciju saistīta drudža vai sāpju mazināšanai, ieteicams uzraudzīt infekcijas stāvokli. Ārpus stacionāra pacientam jāvēršas pie ārsta, ja simptomi nepāriet vai pasliktinās.

Ietekme uz laboratorijas testu rezultātiem:

- asinstece laiks (var būt pagarināts vienu dienu pēc terapijas pārtraukšanas);
- glikozes koncentrācija asinīs (var pazemināties);
- kreatinīna klīrenss (var pazemināties);
- hematokrits vai hemoglobīns (var pazemināties);
- atlieku slāpekļa līmenis asinīs, kreatinīna un kālija līmenis serumā (var paaugstināties);

- aknu funkcionālie testi: paaugstināti transamināžu rādītāji.

Brīdinājumi attiecībā uz palīgvielām

Šīs zāles satur 358 mg nātrija katrā pudelē, kas ir ekvivalents 18% no maksimālās 2,0 g nātrija dienas devas pieaugušiem, ko rekomendē PVO.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citi NPL, tajā skaitā COX-2 inhibitori un salicilāti

Sinergiskas iedarbības rezultātā divu vai vairāku NPL vienlaicīga lietošana var paaugstināt kuņģa un zarnu trakta čūlu un asiņošanas risku. Tādēļ ir jāizvairās no ibuprofēna vienlaicīgas lietošanas ar citiem NPL (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga ibuprofēna un acetilsalicilskābes lietošana parasti nav ieteicama, jo iespējama nevēlamo blakusparādību palielināšanās.

Eksperimentālie dati liecina, ka ibuprofēns var konkurējoši inhibēt mazas devas acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaicīgi. Lai gan šo datu ekstrapolācijas iespējas uz klīniskajiem apstākļiem ir neskaidras, nevar izslēgt iespēju, ka regulāra, ilgstoša ibuprofēna lietošana var samazināt mazas devas acetilsalicilskābes kardioprotektīvo iedarbību. Neregulāras ibuprofēna lietošanas klīniski nozīmīga ietekme ir maz ticama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Litijs

Ibuprofēna vienlaicīga lietošana ar litiju saturošām zālēm var paaugstināt litija līmeni serumā. Nepieciešams kontrolēt litija līmeni serumā.

Sirds glikozīdi (digoksīns)

NPL var pastiprināt sirds mazspēju, samazināt glomerulārās filtrācijas ātrumu un paaugstināt sirds glikozīdu līmeni plazmā. Ieteicama digoksīna kontrole serumā.

Fenitoīns

Vienlaicīgas ārstēšanas ar ibuprofēnu gadījumā var paaugstināties fenitoīna līmenis plazmā un līdz ar to var paaugstināties toksicitātes risks.

Antihipertensīvie līdzekļi (diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, bēta receptoru blokatori un angiotenzīna II antagonisti)

Diurētiskie līdzekļi un AKE inhibitori var pastiprināt NPL nefrotoksicitāti. NPL var samazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo zāļu, tajā skaitā AKE inhibitoru un bēta blokatoru, iedarbību. Pacientiem ar pazeminātu nieru darbību (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar pazeminātu nieru darbību) AKE inhibitoru un angiotenzīna II antagonistu lietošana vienlaicīgi ar ciklooksigenāzi inhibējošām zālēm var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos līdz akūtai nieru mazspējai. Parasti tas ir atgriezeniski. Tādēļ šādas kombinācijas var lietot tikai ievērojot piesardzību, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina pietiekami daudz šķidruma. Nieru funkcija jākontrolē pēc terapijas uzsākšanas un periodiski jāveic pēc tam.

Vienlaicīga ibuprofēna un AKE inhibitoru lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju.

Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi

Vienlaicīga lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju (ieteicama kālija līmeņa serumā kontrole).

Kaptoprils

Eksperimentālie pētījumi liecina, ka ibuprofēns darbojas pretēji kaptoprila nātrija izvadi palielinošajai iedarbībai.

Kortikosteroīdi

Paaugstināts kuņģa-zarnu trakta čūlu vai asiņošanas risks (skatīti 4.4. apakšpunktu).

Antiaģreganti (piem., klopidoģrels un tioklopidoģins) un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSRI)

Paaugstināts kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīti 4.4. apakšpunktu). NPL nedrīkst kombinēt ar tiklopidīnu, jo pastāv trombocītu funkcijas inhibīcijas papildinošas iedarbības risks.

Metotreksāts

NPL inhibē metotreksāta tubulāro sekrēciju, un var rasties noteikta metaboliska mijiedarbība, kuras rezultātā samazinās metotreksāta klīrenss. Ibuprofēna lietošana 24 stundu laikā pirms vai pēc metotreksāta lietošanas var izraisīt metotreksāta koncentrācijas paaugstināšanos un tā toksiskās iedarbības palielināšanos. Tādēļ ir jāizvairās no NPL un lielu metotreksāta devu vienlaicīgas lietošanas. Tāpat ir jāapsver iespējamais mijiedarbības risks mazas devas metotreksāta terapijas gadījumā, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Kombinētas ārstēšanas gadījumā jākontrolē nieru darbība.

Ciklosporīns

Vienlaicīgi lietojot ciklosporīnu ar noteiktiem nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, paaugstinās ciklosporīna izraisīta nieru bojājuma risks. Šo ietekmi nevar izslēgt arī ciklosporīna un ibuprofēna kombinācijas gadījumā.

Antikoagulasi

NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna, iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). vienlaicīgas ārstēšanas gadījumā ir ieteicama koagulācijas stāvokļa kontrole.

Sulfonilurīvielas atvasinājumi

NPL var palielināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu hipoglikēmisko iedarbību. Vienlaicīgas ārstēšanas gadījumā ir ieteicama glikozes līmeņa asinīs kontrole.

Takrolims

Paaugstināts nefrotoksicitātes risks.

Zidovudīns

HIV pozitīviem hemofilijas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar zidovudīnu un ibuprofēnu, ir paaugstināts hemartrožu un hematomu risks. Zidovudīna un NPL vienlaicīgas lietošanas laikā var paaugstināties hematotoksicitātes risks.

Probenecīds un sulfinpirazons

Zāles, kas satur probenecīdu un sulfīnpirazonu var aizkavēt ibuprofēna izdalīšanos.

Hinolona grupas antibiotiskie līdzekļi

Dzīvnieku dati liecina, ka NPL var paaugstināt ar hinolona grupas antibiotiskiem līdzekļiem saistīto krampju risku. Pacientiem, kuri lieto NPL un hinolona grupas antibiotiskos līdzekļus, var būt paaugstināts krampju attīstības risks.

CYP2C9 inhibitori

Ibuprofēna vienlaicīga lietošana ar CYP2C9 inhibitoriem var palielināt ibuprofēna (CYP2C9 substrāta) iedarbību. Pētījumā ar vorikonazolu un flukonazolu (CYP2C9 inhibitori) atklāja aptuveni par 80-100% palielinātu S(+)-ibuprofēna iedarbību. Lietojot vienlaicīgi spēcīgus CYP2C9 inhibitorus, īpaši, ja lielas ibuprofēna devas lieto kopā ar vorikonazolu vai flukonazolu, jāapsver ibuprofēna devas samazināšanu.

Mifepristons

Ja NPL lieto 8-12 dienu laikā pēc mifepristona lietošanas, tie var samazināt mifepristona iedarbību.

Alkohols

Jāizvairās no ibuprofēna lietošanas personām ar hronisku alkohola lietošanu (14-20 vai vairāk dzērieni nedēļā), jo paaugstinās nozīmīgu kuņģa un zarnu trakta nevēlamo blakusparādību, tajā skaitā asiņošanas, risks.

Aminoglikozīdi

NPL var samazināt aminoglikozīdu izdalīšanos un palielināt to toksicitāti

Augu ekstrakti

Ginko biloba, lietojot kopā ar NPL, var paaugstināt asiņošanas risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var nevēlami ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģiskie pētījumi liecina par paaugstinātu spontānu abortu un sirds anomāliju un gastrošīzes risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošanu grūtniecības agrīnajā periodā. Kardiovaskulāro anomāliju absolūtais risks paaugstinājās no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%. Uzska, ka šis risks paaugstinās, palielinoties devai un terapijas ilgumam.

Dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošana izraisīja pirms- un pēcimplantācijas zuduma un embriofetālās letalitātes palielināšanos. Turklāt dzīvniekiem, kuri saņēma prostaglandīnu sintēzes inhibitoru organoģenēzes periodā, ziņots par palielinātu dažādu anomāliju, tajā skaitā kardiovaskulāru, sastopamības palielināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, ibuprofēna lietošana var izraisīt oligohidramniju, ko izraisa augļa nieru darbības traucējumi. Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* saāusrināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, vairums gadījumu izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Tāpēc ibuprofēnu nedrīkst nozīmēt grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī, ja vien nav absolūti nepieciešams. Ja ibuprofēnu lieto sieviete, kas cenšas palikt stāvoklī, vai grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī, devai jābūt pēc iespējas mazākai un ārstēšanas ilgumam pēc iespējas īsākam. Lai gan i.v. ibuprofēna lietošana ir indicēta tikai ārstēšanai līdz 3 dienām, pēc ibuprofēna iedarbības vairākas dienas, sākot no 20. grūtniecības nedēļas jāapsver oligohidramnija un *ductus arteriosus* saāurināšanās pirmsdzemdību uzraudzība. Ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* saāurināšanos, ibuprofēna lietošana ir jāpārtrauc.

Trešā grūtniecības trimestra laikā visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori:

- auglim var izraisīt:
 - kardiopulmonālu toksicitāti (priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un pulmonālu hipertensiju);
 - nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš);
- grūtniecības beigās var izraisīt mātei un jaundzimušajam:
 - iespējamu asinesteces laika pagarināšanos un antiagregatīvu darbību, kas var rasties pat pēc ļoti mazām devām;
 - dzemdes kontrakciju nomākšanu, kas izraisa aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to ibuprofēna lietošana grūtniecības trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ibuprofēns un tā metabolīti mazās koncentrācijās var izdalīties krūts pienā. Līdz šim kaitīga ietekme uz zīdaiņiem nav zināma, tādēļ īslaicīgas ārstēšanas ar mazām devām gadījumā parasti bērna barošanu ar krūti nav jāpārtrauc, taču ir ieteicams pārtraukt bērna barošanu ar krūti, ja lieto devas, kas lielākas par 1200 mg dienā vai ilgāku periodu, jo zīdaiņiem iespējama prostaglandīnu sintēzes inhibīcija.

Fertilitāte

Pastāv daži pierādījumi, ka zāles, kas inhibē ciklooksigenāzi/prostaglandīni sintēzi, var izraisīt sieviešu fertilitātes traucējumus, ietekmējot ovulāciju. Šī ietekme ir atgriezeniska pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vienreizējas vai īslaicīgas lietošanas gadījumā ibuprofēns neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču attiecīgu nevēlamo blakusparādību, piemēram, noguruma un vertigo, rašanās var traucēt reakcijas spēju, un spēja vadīt transportlīdzekļus un/vai apkalpot mehānismus var samazināties. Tas ir īpaši attiecas uz gadījumiem, kad zāles kombinē ar alkoholu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vērtējot nevēlamās blakusparādības par pamatu ņemts šāds biežums:

ļoti bieži: $\geq 1/10$;

bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$;

retāk: $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$;

reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$;

ļoti reti: $\geq 1/10\ 000$;

nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa un zarnu trakta pēc rakstura. Var rasties peptiskas čūlas, perforācija vai kuņģa un zarnu trakta asiņošana, kas dažreiz ir letāla, īpaši gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc lietošanas ir ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, flatulenci, aizcietējumu, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematēmēzi, čūlainu stomatītu, kolīta un Krona slimības paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk novērots gastrīts. Sevišķi kuņģa un zarnu trakta asiņošanas risks ir atkarīgs no devu diapazona un lietošanas ilguma.

Ļoti reti ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām (tajā skaitā reakcijām infūzijas vietā, anafilaktisko šoku) un smagām ādas nevēlamām blakusparādībām, piemēram, bullozām reakcijām, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi (Laiela sindromu), *erythema multiforme* un alopēciju.

Aprakstīts ar infekciju saistītā iekaisuma paasinājums (piem., nekrotizējošā fasciīta attīstība), kas sakrīt ar nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošanu. Tas iespējams ir saistīts ar nesteroido pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānismu.

Vējbaku infekcijas laikā var rasties fotosensitivitāte, alerģisks vaskulīts un atsevišķos gadījumos smagas ādas infekcijas un mīksto audu komplikācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saistībā ar NPL terapiju ir ziņots par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju.

Klīniskie pētījumi liecina, ka ibuprofēna lietošana, īpaši lielā devā (2400 mg dienā), var būt saistīta ar arteriālas trombozes gadījumu (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) riska nelielu paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas un infestācijas	Ļoti reti	Aprakstīts ar infekciju saistītā iekaisuma paasinājums (piem., nekrotizējošā fasciīta attīstība), kas sakrīt ar nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošanu. Tas iespējams ir saistīts ar nesteroido pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānismu
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Asinsrades traucējumi (anēmija, agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija) Pirmie simptomi ir drudzis, rīkles iekaisums, virspusējas mutes dobuma brūces, gripai līdzīgi simptomi, izteikts nogurums, deguna un ādas asiņošana
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem uz ādas un niezi, kā arī astmas lēkmes (iespējams ar asinsspiediena pazemināšanos)
	Ļoti reti	Sistēmiskā sarkanā vilkēde (autoimūna slimība), smaga alerģiska reakcija (sejas tūska, mēles pietūkums, balsenes pietūkums ar elpceļu sašaurināšanos, apgrūtināta elpošana, sirdsklauves, hipotensija un arī dzīvībai bīstams šoks)
Psihiskie traucējumi	Retāk	Trauksme, nemiers
	Reti	Psihotiskas reakcijas, nervozitāte, aizkaitināmība, apjukums vai dezorientācija, depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Nogurums vai miegainība, galvassāpes un reibonis
	Retāk	Bezmiegs, uzbudinājums, aizkaitināmība vai nogurums
	Ļoti reti	Aseptisks meningīts (kakla stīvums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, drudzis vai apjukums) Pacientiem ar autoimūniem traucējumiem (sistēmas sarkano vilkēdi, jauktu saistaudu slimību) ir nosliece
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi
	Reti	Atgriezeniska toksiska ambliopija.
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
	Retāk	Troksnis ausīs (<i>tinnitus</i>)
	Reti	Dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Sirdsklauves, sirds mazspēja, miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Arteriāla hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un	Ļoti reti	Astma, bronhospazma, aizdusa un sēkšana

videnes slimības		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Grēmas, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, flatulence, caureja, aizcietējums un neliela asiņošana kuņģī vai zarnās, kas atsevišķos gadījumos var izraisīt anēmiju
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta čūlas, iespējams ar asiņošanu un perforāciju Čūlains stomatīts, kolīta un Krona slimības paasinājums
	Retāk	Gastrīts
	Reti	Barības vada stenoze, divertikulīta paasinājums, nespecifisks hemorāģisks kolīts. Ja rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošana, tā var izraisīt anēmiju un hematemēzi
	Ļoti reti	Ezofagīts, pankreatīts, diafragmas veida striktūru veidošanās zarnās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti	Dzelte, aknu darbības traucējumi, aknu bojājums, īpaši ilgstošas terapijas gadījumā, akūts hepatīts
	Nav zināmi	Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi uz ādas
	Retāk	Nātrene, nieze, purpura (tajā skaitā alerģiska purpura), izsitumi uz ādas
	Ļoti reti	Bullozas reakcijas, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), daudzformu eritēma, alopēcija. Fotosensitivitātes reakcijas un alerģisks vaskulīts. Atsevišķos gadījumos - smagas ādas infekcijas un mīksto audu komplikācijas vējbaku infekcijas gadījumā (skatīt arī "Infekcijas un infestācijas")
	Nav zināmi	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP).
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti	Kakla stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Samazināta urīna izdalīšanās un tūskas veidošanās, īpaši pacientiem ar arteriālu hipertensiju vai nieru mazspēju, nefrotiskais sindroms, intersticiāls nefrīts, kas var būt kopā ar akūtu nieru mazspēju
	Reti	Nieru audu bojājums (papilāra nekroze), īpaši ilgstošas terapijas gadījumā, paaugstināta urīnskābes koncentrācija asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Sāpes un dedzinoša sajūta ievadīšanas vietā
	Nav zināmi	Reakcijas injekcijas vietā, piemēram, pietūkums, hematoma vai asiņošana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Centrālās nervu sistēmas traucējumi ietver galvassāpes, apjukumu, nistagmu, troksni ausīs, reiboni, apreibumu, bezsamaņu, krampjus (pārsvarā bērniem) un ataksiju, kā arī pārdozēšanas simptomi var būt sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana. Bez tam ir iespējama kuņģa un zarnu trakta asiņošana, kā arī aknu un nieru darbības traucējumi. Turklāt var būt hipotensija, hiperkaliēmija, hipotermija, elpošanas nomākums un cianoze.

Smagas saindēšanās gadījumā var rasties metaboliskā acidoze.

Ārstēšana

Ārstēšana ir simptomātiska, un specifiska antidota nav.

Intoksikācijas ārstēšanas terapeitiskās iespējas nosaka apjoms, līmenis un klīniskie simptomi atbilstoši vispārējai intensīvās aprūpes praksei.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: *nesteroīdie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi. Propionskābes atvasinājumi. Ibuprofēns*

ATĶ kods: M01AE01

Ibuprofēns ir nesteroīdas pretiekaisuma zāles, kam tradicionālos dzīvnieku eksperimentālos iekaisuma modeļos ir pierādīta efektivitāte, iespējams prostaglandīnu sintēzes inhibīcijas dēļ. Cilvēkiem ibuprofēnam ir pretvīrusa iedarbība, tas samazina ar iekaisumu saistītās sāpes un pietūkumu. Turklāt ibuprofēns atgriezeniski inhibē ADP - un kolagēna inducēto trombocītu agregāciju.

Eksperimentālie dati liecina, ka ibuprofēns var konkurējoši inhibēt mazas devas acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaicīgi. Daži farmakodinamikas pētījumi liecina, ka lietojot vienreizējas 400 mg ibuprofēna devas 8 stundu laikā pirms vai 30 minūšu laikā pēc ātras darbības acetilsalicilskābes devas (81 mg), acetilsalicilskābes ietekme uz trombocītu veidošanos vai trombocītu agregāciju samazinājās. Lai gan šo datu ekstrapolācijas iespējas uz klīniskajiem apstākļiem ir neskaidras, nevar izslēgt iespēju, ka regulāra, ilgstoša ibuprofēna lietošana var samazināt mazas devas acetilsalicilskābes kardioprotektīvo iedarbību. Neregulāras ibuprofēna lietošanas klīniski nozīmīga ietekme ir maz ticama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ibuprofen B. Braun ievada intravenozi, tādēļ uzsūkšanās procesa nav, un ibuprofēna biopieejamība ir 100%.

Pēc ibuprofēna intravenozas ievadīšanas cilvēkiem, S-enantiomēra (aktīvā) un R-enantiomēra maksimālā koncentrācija (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 40 minūtēs, ja infūzijas ātrums ir 30 minūtes.

Izklīde

Aprēķinātais izkļedes tilpums ir no 0,11 līdz 0,21 l/kg.

Ibuprofēns plaši saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

Ibuprofēns metabolizējas aknās par diviem neaktīviem metabolītiem, un tie kopā ar nemetabolizēto ibuprofēnu tiek izvadīti caur nierēm vai nu neizmainītā veidā, vai kā konjugāti.

Pēc iekšķīgas lietošanas ibuprofēns jau ir daļēji uzsūcies kuņģī un pēc tam pilnīgi – tievajās zarnās. Pēc aknu metabolisma (hidroksilēšanas, karboksilēšanas) farmakoloģiski neaktīvie metabolīti tiek pilnībā izvadīti, galvenokārt caur nierēm (90%), bet arī ar žulti.

Eliminācija

Izvadīšana caur nierēm ir ātra un pilnīga. Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienreizējas ibuprofēna ievadīšanas (robežās no 200 līdz 800 mg) ibuprofēna laukums zem koncentrācijas plazmā un laika līknes ir lineārs.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Starp ibuprofēna līmeni plazmā, tā farmakodinamiskajām īpašībām un vispārējo drošuma profilu pastāv korelācija. Pēc intravenozas ievadīšanas un iekšķīgas lietošanas ibuprofēna farmakokinētika ir stereoselektīva.

Intravenozā un iekšķīgi lietojamā ibuprofēna darbības mehānisms un farmakoloģija neatšķiras.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ziņots par paaugstinātu nesaistītā (S)-ibuprofēna līmeni, paaugstinātiem (S)-ibuprofēna AUC rādītājiem un paaugstinātu enantiomēru AUC (S/R) attiecību, salīdzinot ar veselo kontroles grupu.

Nieru slimības terminālās stadijas pacientiem, kuri saņem dialīzi, ibuprofēna vidējā brīvā frakcija bija aptuveni 3%, salīdzinot ar aptuveni 1% veselīgiem brīvprātīgajiem. Smagi nieru darbības traucējumi var izraisīt ibuprofēna metabolītu uzkrāšanos. Šīs iedarbības nozīme nav zināma. Metabolītus var izvadīt ar hemodialīzi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* punktu skaits 6-10), kuri ārstēti ar racēmisko ibuprofēnu, novēroja aptuveni divkārtu eliminācijas pusperioda pagarināšanos, un enantiomēru AUC attiecība (S/R) bija nozīmīgi zemāka, salīdzinot ar veselo kontroles grupu, kas liecina par (R)-ibuprofēna metaboliskās pārvēršanās par aktīvo (S)-enantiomēru traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ibuprofēna subhroniskā un hroniskā toksicitāte pētījumos ar dzīvniekiem galvenokārt parādījās kuņģa un zarnu trakta bojājumu un čūlu veidā. *In vitro* un *in vivo* pētījumos neieguva klīniski nozīmīgus pierādījumus par ibuprofēna mutagēno potenciālu. Pētījumos ar žurkām un pelēm neatklāja pierādījumus par ibuprofēna kancerogēno ietekmi.

Ibuprofēns izraisīja ovulācijas inhibīciju truši un implantācijas traucējumus dažādām dzīvnieku sugām (trušiem, žurkām, pelēm). Eksperimentālie pētījumi ar žurkām un truši liecināja, ka

ibuprofēns šķērso placentu. Pēc mātiņai toksisku devu ievadīšanas žurku pēcnācējiem palielinājās anomāliju (kambaru starpsienas defektu) sastopamība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-arginīns
Nātrija hlorīds
Sālsskābe (pH koriģēšanai)
Nātrija hidroksīds (pH koriģēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.
No mikrobioloģijas viedokļa, zāles pēc atvēršanas ir jāizlieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Primārais iepakojums ir 100 ml ZBPE konteiners ar *Twincap* noslēgu, iepakojumā 10 un 20 pudeļu pa 100 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai kā vienreizēja deva, neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina. Pirms ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, kas tas ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. To nedrīkst lietot, ja novēro daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

17-0102

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22.05.2017.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2023