ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paracetamol/Ibuprofen Inn-Farm 500 mg/200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 500 mg paracetamola (*Paracetamolum)* un 200 mg ibuprofēna (*Ibuprofenum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas līdz gandrīz baltas, iegarenas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kuru izmēri ir (21 mm x 10,5 mm) ± 0,5 mm un kas apzīmētas ar dubultapli vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāles lieto īslaicīgai vidēji stipru sāpju ārstēšanai, kas saistītas ar galvassāpēm (nav migrēna), muguras sāpēm, menstruālām sāpēm, zobu sāpēm, reimatiskām un muskuļu sāpēm, saaukstēšanos un gripu, kakla iekaisumu un drudzi.
Šīs zāles ir īpaši piemērotas sāpēm, kuru atvieglošanai nepieciešama stiprāka analgēzija nekā paracetamolam vai ibuprofēnam vienam pašam.

Paracetamol/Ibuprofen Inn-Farm ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tikai īslaicīgai lietošanai.

Jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāku laiku, kas nepieciešama, lai atvieglotu simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ja simptomi saglabājas vai pastiprinās, vai nepieciešama zāļu lietošana ilgāk par 3 dienām, pacientam ir jākonsultējas ar ārstu.

Pieaugušie: jālieto viena tablete līdz trīs reizēm dienā. Laikam starp devu lietošanu ir jābūt vismaz sešas stundas.

Ja vienas tabletes deva nenodrošina simptomu kontroli, var lietot maksimāli divas tabletes līdz trīs reizēm dienā. Laikam starp devu lietošanu ir jābūt vismaz sešas stundas.

24 stundu periodā drīkst lietot ne vairāk par sešām tabletēm (3000 mg paracetamola, 1200 mg ibuprofēna).

Nevēlamās blakusparādības var samazināt, lietojot mazāko efektīvo devu īsākajā periodā, kāds nepieciešams simptomu atvieglošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki
Īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Gados vecākiem cilvēkiem ir paaugstināts nevēlamo blakusparādību nopietnu seku risks. Ja NPL lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāko laika periodu. NPL terapijas laikā pacients regulāri jākontrolē, vai nerodas asiņošana no kuņģa un zarnu trakta.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, lietojot ibuprofēnu, jāievēro piesardzība. Deva jānosaka individuāli. Devai jābūt pēc iespējas mazākai, un jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru mazspēju ir jāsamazina paracetamola deva.

Glomerulārās filtrācijas ātrums	Deva
10-50 ml/min	500 mg ik pēc 6 stundām
< 10 ml/min	500 mg ik pēc 8 stundām

Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, lietojot ibuprofēnu, jāievēro piesardzība. Deva jānosaka individuāli un tai ir jābūt pēc iespējas mazākai (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai Žilbēra sindromu paracetamola deva ir jāsamazina vai jāpagarina intervāls starp devām.
Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz18 gadu vecumam.

Lietošanas veids
Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.
Lai mazinātu blakusparādības, pacientiem ir ieteicams lietot Paracetamol/Ibuprofen Inn-Farm ēšanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret paracetamolu, ibuprofēnu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar paaugstinātas jutības reakcijām anamnēzē (piemēram, bronhospazmām, angioedēmu, astmu, rinītu vai nātreni), kas saistītas ar acetilsalicilskābes vai citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanu.

- Ar iepriekšēju NPL terapiju saistīta kuņģa un zarnu trakta asiņošana vai perforācija anamnēzē.
- Aktīva recidivējoša peptiska čūla/asiņošana vai minētie traucējumi anamnēzē (divas vai vairākas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes).
- Pacientiem ar koagulācijas traucējumiem.
- Pacientiem ar smagu aknu mazspēju, smagu nieru mazspēju vai smagu sirds mazspēju (IV klase pēc NYHA klasifikācijas) (skatīti 4.4. apakšpunktu).
- Lietojot vienlaicīgi ar citām NPL saturošām zālēm, tajā skaitā selektīviem ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoriem un acetilsalicilskābes devām virs 75 mg dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Lietojot vienlaicīgi ar citām paracetamolu saturošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Grūtniecības pēdējā trimestra laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar paracetamola pārdozēšanu saistītais risks ir augstāks pacientiem ar alkohola izraisītu aknu mazspēju bez cirozes simptomiem. Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties sazinieties ar ārstu, pat ja pacients jūtas labi, jo pastāv vēlīna, nopietna aknu bojājuma risks.

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaikus ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (High Anion Gap Metabolic Acidosis - HAGMA) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutationa deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Lai mazinātu nevēlamo blakusparādību risku, jālieto mazākā efektīvā deva īsāko laika periodu, kas nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.2. apakšpunktu un turpmāk kuņģa un zarnu trakta un kardiovaskulārie traucējumi), un zāles jālieto ēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana
Paracetamol/Ibuprofen Inn-Farm var maskēt infekcijas simptomus, kas var aizkavēt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu un tāpēc var pasliktināt infekcijas iznākumu. Tas ir novērots saistībā ar bakteriālu sadzīvē iegūtu pneimoniju un bakteriālām vējbaku komplikācijām. Kad Paracetamol/Ibuprofen Inn-Farm lieto ar infekciju saistīta drudža vai sāpju mazināšanai, ieteicams uzraudzīt infekcijas stāvokli. Ārpus stacionāra pacientam jāvēršas pie ārsta, ja simptomi nepāriet vai stāvoklis pasliktinās.

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem cilvēkiem ir biežākas NPL nevēlamas blakusparādības, īpaši kuņģa un zarnu trakta asiņošana un perforācija, kas var būt letāla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem ir jāievēro piesardzība.

- *Elpošanas traucējumi*

Pacientiem kuriem pašlaik ir vai anamnēzē ir bronhiālā astma, pēc ārstēšanas ar NPL ir ziņots par pēkšņiem bronhu sašaurināšanās gadījumiem.

- *Aknu darbības traucējumi*

Paracetamola lietošana lielākās nekā ieteicamās devās var izraisīt hepatotoksicitāti un pat aknu mazspēju un nāvi. Arī pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai aknu slimību anamnēzē, kuri ilgstoši lieto ibuprofēnu vai paracetamolu, regulāri jākontrolē aknu darbība, jo ziņots par nelielu un īslaicīgu ibuprofēna ietekmi uz aknu enzīmiem.

Tāpat kā lietojot citus NPL, arī lietojot ibuprofēnu, lai gan reti, bet ir ziņots par smagām aknu reakcijām, tajā skaitā dzelti un letāliem hepatīta gadījumiem. Ja aknu testos saglabājas vai pasliktinās novirzes no normas un attīstās aknu slimībai atbilstoši simptomi, vai parādās sistēmiskas izpausmes (piemēram, eozinofīlija, izsitumi u.c.), ibuprofēna lietošana ir jāpārtrauc. Ziņots, ka abas aktīvās vielas, īpaši paracetamols, izraisa hepatotoksicitāti un pat aknu mazspēju. Hepatotoksicitātes dēļ ārstēšanas laikā ir jāizvairās no alkohola lietošanas.
Pacientiem ir jāiesaka nelietot vienlaicīgi citas paracetamolu vai ibuprofēnu saturošas zāles.

- *Nieru darbības traucējumi*

Lietojot paracetamolu pacientiem ar vidēji smagu un smagu nieru mazspēju, ir ieteicams ievērot piesardzību. Attiecībā uz šo zāļu ibuprofēna sastāvdaļu – uzsākot ārstēšanu ar ibuprofēnu pacientiem ar dehidratāciju vai nieru darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība. Divi galvenie ibuprofēna metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu, un nieru darbības traucējumi var izraisīt to uzkrāšanos. Šī novērojuma nozīme nav zināma. NPL lietošana var pasliktināt nieru darbību. Devai jābūt pēc iespējas mazākai, un pirms terapijas uzsākšanas, kā arī pēc tam regulāri jānovērtē nieru darbība.

- *AKE inhibitoru vai angiotensīna receptoru antagonistu, pretiekaisuma zāļu un tiazīda grupas diurētisko līdzekļu kombinēta lietošana*

AKE inhibējošu zāļu (AKE inhibitoru vai angiotensīna receptoru antagonistu), pretiekaisuma zāļu (NPL vai COX-2 inhibitoru) un tiazīda grupas diurētisko līdzekļu vienlaicīga lietošana paaugstina nieru darbības traucējumu risku. Tas attiecas uz fiksētas kombinācijas zāļu lietošanu, kuras satur vairāk nekā vienu no šīs grupas zālēm. Šo zāļu kombinētas lietošanas laikā pastiprināti jākontrolē kreatinīna līmenis serumā, īpaši uzsākot kombinēto terapiju. Šo trīs grupu zāļu kombinācija ir jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem vai tiem, kuriem jau ir nieru darbības traucējumi.

- *Ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmu un cerebrovaskulāro sistēmu*

Pacientiem ar hipertensiju vai vieglu un vidēji smagu sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē ir nepieciešama atbilstoša kontrole un medicīniska konsultēšana, jo saistībā ar NPL terapiju ir ziņots par šķidruma aizturi un tūsku.

Klīniskie pētījumi liecina, ka ibuprofēna lietošana, īpaši lielās devās (2400 mg dienā), var būt saistīta ar arteriālu trombotisku traucējumu (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) nelielu paaugstinātu risku. Kopumā epidemioloģiskie pētījumi neliecina, ka ibuprofēns mazās devās (piemēram, ≤1200mg/dienā) ir saistīts ar paaugstinātu arteriālu trombotisku traucējumu risku.
Pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju (NYHA II-III), zināmu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāru slimību var lietot ibuprofēnu tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas, un ir jāizvairās no lielu devu (2400 mg/dienā) lietošanas.
Rūpīgi jāapsver visi apstākļi pirms ilgstošas terapijas uzsākšanas pacientiem ar kardiovaskulāru traucējumu riska faktoriem (piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu), īpaši, ja ir nepieciešamas lielas ibuprofēna devas (2400 mg/dienā).

- *Asiņošana, čūlas un perforācija kuņģa un zarnu traktā*

Lietojot visus NPL, ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta (KZT) asiņošanu, čūlu vai perforāciju (izpaužas kā melēna vai asiņu vemšana), kas var būt arī letāla, jebkurā brīdī ārstēšanas laikā, ar vai bez brīdinājuma simptomiem un neatkarīgi no nopietnu KZT traucējumu esamības anamnēzē.

KZT asiņošanas, čūlas vai perforācijas risks ir augstāks, lietojot lielāku NPL devu, pacientiem, kuriem anamnēzē ir čūla, īpaši ar komplikācijām: asiņošanu vai perforāciju (skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem cilvēkiem. Šiem pacientiem terapija jāsāk ar iespējami mazāku NPL devu. Šiem pacientiem un arī pacientiem, kuriem nepieciešams vienlaicīgi lietot acetilsalicilskābi mazās devās vai citas zāles, kas

paaugstina KZT nevēlamu blakusparādību risku, ir jāapsver nepieciešamība NPL kombinēt ar aizsarglīdzekļiem (piemēram, misoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) (skatīt turpmāk un 4.5. apakšpunktu).
Pacientiem, īpaši gados vecākiem cilvēkiem, kuriem anamnēzē diagnosticēti KZT traucējumi, jāiesaka ziņot par ikvienu neparastu abdominālu simptomu (īpaši KZT asiņošanu), īpaši ārstēšanas sākumā.
Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas var paaugstināt čūlas vai asiņošanas risku, piemēram, perorālos kortikosteroīdus, tādus antikoagulantus kā varfarīns, selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai tādus antiagregantus kā acetilsalicilskābe (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Ja pacientiem, kuri lieto ibuprofēnu, rodas KZT asiņošana vai čūla, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.
Pacientiem, kuriem anamnēzē diagnosticēta kuņģa un zarnu trakta slimība (čūlainais kolīts, Krona slimība), NPL jālieto piesardzīgi, jo iespējams slimības paasinājums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- *Sistēmiskā sarkanā vilkēde un jaukta tipa saistaudu slimība*

Pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi (SSV) un jaukta tipa saistaudu slimību var būt paaugstināts aseptiska meningīta risks, kura simptomi ir, piemēram, kakla stīvums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, drudzis un dezorientācija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- *Smagas ādas reakcijas*

Saistībā ar NPL lietošanu retāk ziņots par smagām ādas reakcijām, dažas no tām letālas, tajā skaitā par eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāks nevēlamu blakusparādību risks pacientiem ir terapijas sākumā, lielākā daļa blakusparādību sākas ārstēšanas pirmajā mēnesī. Saistībā ar ibuprofēnu un paracetamolu saturošu zāļu lietošanu ir ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP). Šo zāļu lietošana jāpārtrauc, tiklīdz rodas izsitumi, gļotādas bojājumi vai jebkuras citas paaugstinātas jutības pazīmes.

- *Īpaša piesardzība*

Pēc ilgstošas (> 3 mēnešus) ārstēšanas, lietojot analgētiskos līdzekļus katru otro dienu vai biežāk, var rasties vai pastiprināties galvassāpes. Pārmērīgas analgētisko līdzekļu lietošanas izraisītas galvassāpes nedrīkst ārstēt palielinot devu. Šādos gadījumos analgētisko līdzekļu lietošana ir jāpārtrauc, konsultējoties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, t.i., - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šīs zāles (tāpat kā citas paracetamolu saturošas zāles) ir kontrindicētas kombinācijā ar citām paracetamolu saturošām zālēm – paaugstināts nopietnu nevēlamo blakusparādību risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Šīs zāles (tāpat kā citas ibuprofēnu saturošas zāles un NPL) ir kontrindicētas kombinācijā ar:

- acetilsalicilskābi

Ibuprofēna un acetilsalicilskābes vienlaicīga lietošana parasti nav ieteicama, jo palielinās blakusparādību rašanās iespējamība;

- citiem NPL, tajā skaitā selektīviem ciklooksigenāzes-2 inhibitoriem, jo tie var paaugstināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Šīs zāles (tāpat kā citas paracetamolu saturošas zāles un NPL) ir kontrindicētas kombinācijā ar:

- hloramfenikolu: paaugstināta hloramfenikola koncentrācija plazmā;

- flukloksacilīnu: jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- holestiramīnu: samazinās paracetamola uzsūkšanās ātrums. Tādēļ, ja nepieciešama maksimāla analgēzija, holestiramīnu nedrīkst lietot vienu stundu pēc paracetamola lietošanas;

- metoklopramīdu un domperidonu: palielinās paracetamola uzsūkšanās. Taču no vienlaicīgas lietošanas nav jāizvairās;

- varfarīnu: ilgstoša regulāra paracetamola lietošana var pastiprināt varfarīna un citu kumarīna grupas līdzekļu antikoagulējošo iedarbību, paaugstinot asiņošanas risku; neregulārai devu lietošanai nav nozīmīgas ietekmes.

Šīs zāles (tāpat kā citas ibuprofēnu saturošas zāles un NPL) ir jālieto piesardzīgi kombinācijā ar:

- antikoagulantiem: NPL var pastiprināt tādu antikoagulantu kā varfarīns iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu);

- antihipertensīviem līdzekļiem: NPL var pavājināt šo zāļu iedarbību;

- antiagregantiem un selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI): paaugstināts kuņģa un zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu);

- acetilsalicilskābi: eksperimentālie dati liecina, ka ibuprofēns var konkurējoši inhibēt mazu devu acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaicīgi. Lai gan pastāv šaubas par šo datu ekstrapolāciju uz klīnisko situāciju, nevar izslēgt iespēju, ka regulāra, ilgstoša ibuprofēna lietošana var samazināt mazu devu acetilsalicilskābes kardioprotektīvo iedarbību. Klīniski nozīmīga ietekme neregulāras lietošanas gadījumā tiek uzskatīta par maz iespējamu (skatīt 5.1. apakšpunktu);

- sirds glikozīdiem: NPL var pastiprināt sirds mazspēju, samazināt GFĀ un paaugstināt glikozīdu līmeni plazmā;

- ciklosporīnu: paaugstināts nefrotoksicitātes risks;

- kortikosteroīdiem: paaugstināts kuņģa un zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu);

- diurētiskiem līdzekļiem: pavājināta diurētisko līdzekļu iedarbība. Diurētiskie līdzekļi var pastiprināt NPL nefrotoksicitāti.

- litiju: samazināta litija eliminācija;

- metotreksātu: samazināta metotreksāta eliminācija;

- mifepristonu: NPL nedrīkst lietot 8-12 dienas pēc mifepristona lietošanas, jo NPL var samazināt mifepristona iedarbību.

• hinolona grupas antibiotikām: pētījumu ar dzīvniekiem dati liecina, ka NPL var paaugstināt krampju rašanās risku, kas saistīts ar hinolona grupas antibiotisko līdzekļu lietošanu. Pacientiem, kuri lieto NPL un hinolonus, var būt paaugstināts krampju rašanās risks;

• takrolīmu: vienlaicīgi lietojot NPL ar takrolīmu var paaugstināties nefrotoksicitātes risks;

• zidovudīnu: paaugstināts hematoloģiskās toksicitātes rašanās risks vienlaicīgi lietojot NPL ar zidovudīnu. Ir pierādījumi, ka HIV pozitīviem pacientiem ar hemofīliju, vienlaicīgi lietojot zidovudīnu un ibuprofēnu, paaugstinās hemartrožu un hematomu risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Pieredzes par šo zāļu lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā nav.

Saistībā ar NPL lietošanu cilvēkiem ir ziņots par iedzimtām patoloģijām. Taču to biežums ir mazs un neatbilst nekādam skaidri redzamam modelim. Ņemot vērā zināmo NPL ietekmi uz augļa sirds un asinsvadu sistēmas attīstību (priekšlaicīgas *ductus arteriosus* sašaurināšanās/slēgšanās risks), lietošana grūtniecības pēdējā trimestrī ir kontrindicēta. Dzemdību sākums var aizkavēties un dzemdības var pagarināties, paaugstinoties nosliecei uz asiņošanu kā mātei, tā arī bērnam (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, ibuprofēna lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu dēļ. Tas var sākties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc lietošanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriousus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas grūtniecības otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa gadījumu izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ NPL nedrīkst lietot grūtniecības pirmajos divos trimestros vai dzemdību laikā, ja vien iespējamais ieguvums pacientam nepārsniedz iespējamo risku auglim.
Pēc vairāku dienu Paracetamol/Ibuprofen Inn-Farm iedarbības, sākot no 20. grūtniecības nedēļas, jāapsver oligohidramnija un *ductus arteriousus* sašaurināšanās antenatāla uzraudzība. Ja diagnosticē oligohidramniju vai *ductus arteriousus* sašaurināšanos, Paracetamol/Ibuprofen Inn-Farm lietošana jāpārtrauc.
Epidemioloģisko pētījumu par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri bijuši *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, rezultāti ir nepārliecinoši.

Tādēļ, ja iespējams, ir jāizvairās no zāļu lietošanas grūtniecības pirmajos sešos mēnešos, un lietošana ir kontrindicēta grūtniecības pēdējos trīs mēnešos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti
Ibuprofēns un tā metabolīti var izdalīties ļoti mazās devās (0,0008% no mātei dotās devas) mātes pienā. Nelabvēlīga ietekme zīdaiņiem nav zināma.
Paracetamols izdalās mātes pienā, bet klīniski nenozīmīgā daudzumā. Pieejamie publicētie dati neliecina, ka barošana ar krūti ir kontrindicēta.

Tādēļ nav nepieciešams pārtraukt bērna barošanu ar krūti, lietojot šīs zāles ieteicamajās devās īslaicīgai ārstēšanai.

Fertilitāte
Šo zāļu lietošana var negatīvi ietekmēt sieviešu fertilitāti, tādēļ sievietēm nav ieteicams plānot grūtniecību. Ir daži pierādījumi, ka zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sintēzi, piemēram, ibuprofēns, var izraisīt sieviešu fertilitātes traucējumus, ietekmējot ovulāciju. Šī iedarbība ir atgriezeniska pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Sievietēm, kurām ir grūtības palikt stāvoklī vai kuras tiek izmeklētas neauglības dēļ, jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēc NPL lietošanas iespējamas tādas nevēlamās blakusparādības kā reibonis, miegainība, nogurums un redzes traucējumi. Ja tās rodas, pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskie pētījumi ar šim zālēm neuzrādīja nekādas citas nevēlamās blakusparādības kā vien tās, kas attiecas atsevišķi uz paracetamolu vai ibuprofēnu.

Turpmāk norādītajā tabulā ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības no farmakovigilances datiem, kas radās pacientiem, kuri īslaicīgi vai ilgstoši lietoja atsevišķi paracetamolu vai ibuprofēnu.
Biežums definēts kā: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).
Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Asinsrades sistēmas traucējumi (agranulocitoze, anēmija, aplastiska anēmija, haemolītiska anēmija, leikopēnija, neitropēnija, pancitopēnija un trombocitopēnija). [1]
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, nespecifiskas paaugstinātas jutības reakcijas un anafilaktiskas reakcijas. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas. [2]
Psihiskie traucējumi	Ļoti reti	Apjukums, depresija un halucinācijas.
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	Galvassāpes un reibonis.
	Ļoti reti	Parestēzija, redzes nerva neirīts un miegainība. Atsevišķi aseptiska meningīta gadījumi pacientiem ar esošiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, sistēmiskā sarkanā vilkēde un jaukta tipa saistaudu slimība) ārstēšanas ar ibuprofēnu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Acu bojājumi	Ļoti reti	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti reti	Troksnis ausīs un vertigo.
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Sirds mazspēja un tūska.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti reti	Elpošanas sistēmas reakcijas, tajā skaitā astma, astmas paasinājums, bronhospazmas un elpas trūkums.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, slikta dūša, diskomforta sajūta vēderā, vemšana.
	Retāk	Gāzu uzkrāšanās un aizcietējums. Kuņģa un zarnu trakta čūlas, perforācija vai asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

		Čūlains stomatīts, kolīta un Krona slimības paasinājums pēc zāļu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk ziņots par gastrītu un pankreatītu.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Aknu darbības traucējumi, hepatīts vai dzelte. [3]
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Dažāda veida izsitumi, tajā skaitā nieze un nātrene. Angioedēma un sejas tūska.
	Ļoti reti	Hiperhidroze, purpura un fotosensivitāte. Eksfoliatīva dermatoze. Bullozas reakcijas, tajā skaitā *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze. Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP).
	Nav zināmi	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms).
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Dažāda veida nefrotoksicitāte, tajā skaitā intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms, akūta vai hroniska nieru mazspēja.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti reti	Nogurums un savārgums.
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināta gamma glutamiltransferāzes aktivitāte un izmainīti aknu funkcionālo testu rādītāji pēc paracetamola lietošanas. Paaugstināts kreatinīna un urīnvielas līmenis asinīs.
	Retāk	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs, pazemināts hemoglobīns un palielināts trombocītu skaits.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

[1] Pirmie simptomi ir drudzis, kakla iekaisums, virspusējas čūlas mutes dobumā, gripai līdzīgi simptomi, izteikts nogurums, neizskaidrojama asiņošana, zilumi un deguna asiņošana.
[2] Simptomi var būt sejas, mēles un balsenes tūska, elpas trūkums, tahikardija, hipotensija (anafilaktiska reakcija, angioedēma vai cirkulators vai dzīvībai bīstams šoks).
[3] Paracetamola pārdozēšanas gadījumā var rasties akūta aknu mazspēja, aknu mazspēja, aknu nekroze un aknu bojājums (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskie pētījumi liecina, ka ibuprofēna lietošana, īpaši lielā devā (2400 mg/dienā), var būt saistīta ar nelielu arteriālās trombozes notikumu (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Paracetamols
Pieaugušajiem, kuri lietojuši 10 g (līdzvērtīgi 20 tabletēm) vai vairāk paracetamola, ir iespējams aknu bojājums. 5 g (līdzvērtīgi 10 tabletēm) vai vairāk paracetamola lietošana var izraisīt aknu bojājumu, ja pacientam ir viens vai vairāki turpmāk minētie riska faktori:

a) ilgtermiņa ārstēšana ar karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, primidonu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli vai citām zālēm, kas inducē aknu enzīmus;
b) regulāri pārmērīgi lieto alkoholu;
c) iespējams ir glutationa deficīts, piemēram, ēšanas traucējumi, cistiskā fibroze, HIV infekcija, badošanās, kaheksija.

Pārdozēšanas simptomi
Paracetamola pārdozēšanas simptomi pirmajās 24 stundās ir bālums, slikta dūša, vemšana, anoreksija un sāpes vēderā. Aknu bojājums var parādīties no 12 līdz 48 stundām pēc zāļu lietošanas, kad aknu funkcionālajos testos parādās novirzes no normas. Var rasties arī glikozes metabolisma traucējumi un metaboliska acidoze. Smagas saindēšanas gadījumā aknu mazspēja var progresēt līdz encefalopātijai, asiņošanai, hipoglikēmijai, smadzeņu tūskai un nāvei. Akūta nieru mazspēja ar akūtu tubulāru nekrozi, par ko liecina sāpes gurnos, hematūrija un proteīnūrija, var attīstīties pat bez nieru bojājuma. Ziņots par sirds aritmiju un pankreatītu.

Pārdozēšanas ārstēšana
Neatliekama ārstēšana ir būtiska paracetamola pārdozēšanas gadījumā. Neskatoties uz nozīmīgu agrīnu simptomu trūkumu, pacienti nekavējoties jānosūta uz slimnīcu neatliekamai medicīniskai terapijai. Simptomi var aprobežoties ar sliktu dūšu vai vemšanu un var neatspoguļot pārdozēšanas smagumu vai orgānu bojājuma risku. Ārstēšanai jābūt saskaņā ar apstiprinātajām ārstēšanas vadlīnijām.

Ja kopš pārdozēšanas pagājusi 1 stunda, jāapsver aktivētās ogles lietošana. Paracetamola koncentrācija plazmā jānosaka 4 stundas vai vēlāk (agrāk noteiktā koncentrācija nav ticama) pēc zāļu lietošanas.

N-acetilcisteīnu var lietot līdz 24 stundas pēc paracetamola lietošanas, taču maksimālo aizsargiedarbību iegūst līdz 8 stundām pēc zāļu lietošanas. Pēc šī laika antidota efektivitāte strauji samazinās.

Ja nepieciešams, pacientam jāievada N-acetilcisteīns intravenozi saskaņā ar apstiprināto dozēšanas plānu. Ja nav vemšanas, perorāls metionīns var būt piemērota alternatīva tālos apvidos, ārpus slimnīcas.

Pacienti, kuriem ir nopietni nieru darbības traucējumi vēlāk nekā 24stundas pēc zāļu lietošanas, ir jāārstē saskaņā ar apstiprinātajām vadlīnijām.

Ibuprofēns

Pārdozēšanas simptomi
Lielākai daļai pacientu, kuri lietojuši klīniski nozīmīgu NPL daudzumu, attīstīsies tikai slikta dūša, vemšana sāpes epigastrijā un, daudz retāk, caureja. Iespējams arī troksnis ausīs, galvassāpes un asiņošana kuņģa un zarnu traktā. Daudz nopietnākos saindēšanās gadījumos novēro centrālās nervu sistēmas toksicitāti, kas izpaužas kā miegainība, dažreiz uzbudinājums un dezorientācija vai koma. Reizēm

pacientiem attīstās krampji. Nopietnas pārdozēšanas gadījumā var rasties metaboliskā acidoze un var pagarināties protrombīna laiks/INR, iespējams, ietekmes dēļ uz asins koagulācijas faktoru aktivitāti. Var rasties akūta nieru mazspēja un aknu bojājums, ja tas sakrīt ar dehidratāciju. Pacientiem ar astmu ir iespējams astmas paasinājums.

Pārdozēšanas ārstēšana
Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai, un jāietver elpceļu caurlaidības nodrošināšana, kā arī sirdsdarbības un dzīvībai svarīgo pazīmju uzraudzība līdz stāvokļa stabilizācijai. Ja pacients vērsies pēc palīdzības 1 stundas laikā pēc potenciāli toksiska zāļu daudzuma lietošanas, jāapsver aktivētās ogles iekšķīga nozīmēšana. Biežu un ilgstošu krampju gadījumā intravenozi jāievada diazepāms vai lorazepāms. Astmas gadījumā jānozīmē bronhodilatatori.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi; paracetamols, kombinācijas, izņemot psiholeptiskos līdzekļus.
ATĶ kods: N02BE51

Paracetamola un ibuprofēna farmakoloģiskā iedarbība atšķiras pēc darbības vietas un darbības mehānisma. Šie papildu darbības mehānismi ir arī sinerģiski, kas nozīmē, ka zālēm ir spēcīgākas antinociceptīvās un pretdrudža īpašības nekā atsevišķām to aktīvajām vielām.

Ibuprofēns ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL), kura prostaglandīnu sintēzes inhibīcijas efektivitāte ir pierādīta tradicionālajos iekaisuma dzīvnieku modeļos. Prostaglandīni padara jutīgus nociceptīvo aferento nervu galus pret tādiem mediatoriem kā bradikinīni. Ibuprofēna analgētisko darbību izraisa ciklooksigenāzes-2 (COX-2) izoenzīmu perifēra inhibīcija un tai sekojoša nociceptivo nervu galu jutības samazināšanās. Ibuprofēns inhibē arī inducēto leikocītu migrāciju uz iekaisuma vietām. Ibuprofēns nozīmīgi iedarbojas uz muguras smadzenēm, daļēji COX aktivitātes inhibīcijas spējas dēļ. Ibuprofēna pretdrudža iedarbību nosaka prostaglandīnu sintēzes centrāla inhibīcija hipotalāmā. Ibuprofēns atgriezeniski inhibē trombocītu agregāciju. Cilvēkiem ibuprofēns samazina iekaisuma izraisītās sāpes, pietūkumu un drudzi.
Eksperimentālie dati liecina, ka ibuprofēns var konkurējoši inhibēt mazu devu acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaicīgi. Dažos farmakodinamikas pētījumos ir pierādīts, ka, lietojot vienu ibuprofēna devu (400 mg) 8 stundu laikā pirms vai 30 minūtes pēc ātras darbības acetilsalicilskābes (81 mg) lietošanas, acetilsalicilskābes ietekme uz tromboksāna veidošanos vai trombocītu agregāciju samazinājās. Lai gan pastāv šaubas par šo datu ekstrapolāciju klīniskajā situācijā, nevar izslēgt iespēju, ka ibuprofēna regulāra un ilgstoša lietošana var samazināt mazu acetilsalicilskābes devu kardioprotektīvo iedarbību. Klīniski nozīmīga ietekme neregulāras lietošanas gadījumā tiek uzskatīta par maz iespējamu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Precīzs paracetamola darbības mehānisms joprojām nav pilnīgi izprasts, taču vērā ņemami pierādījumi atbalsta hipotēzi par tā centrālo antinociceptīvo iedarbību. Dažādu bioķīmisko testu rezultāti norāda uz centrālu COX-2 enzīmu aktivitātes inhibīciju. Paracetamols var arī stimulēt lejupejošā 5-hidroksitriptamīna (serotonīna) ceļa aktivitāti, kas inhibē nociceptīvā signāla nosūtīšanu uz muguras smadzenēm. Pētījumi liecina, ka paracetamols ir ļoti vājš perifēro COX-1 un COX-2 izoenzīmu inhibitors.

Paracetamola un ibuprofēna klīniskā efektivitāte ir pierādīta sāpju gadījumā, kas saistītas ar galvassāpēm, zobu sāpēm, dismenoreju un drudzi; turklāt efektivitāte ir pierādīta pacientiem ar sāpēm un drudzi, kas saistīti ar saaukstēšanos un gripu, tādos modeļos kā kakla iekaisums, muskuļu sāpes vai mīksto audu trauma, un muguras sāpes.
Šīs zāles ir īpaši piemērotas tādu sāpju ārstēšanai, kurām nepieciešama stiprāka sāpju mazināšana nekā nodrošina tikai 1000 mg paracetamola vai 400 mg ibuprofēna, vai kā analgēzijas līdzekli, lai atvieglotu sāpes ātrāk nekā ibuprofēns.

Klīniskā efektivitāte

Klīnisko datu pēc 2 tablešu lietošanas kopsavilkums
Randomizēti, dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi tika veikti ar kombināciju, izmantojot pēcoperācijas zobu sāpes kā akūtu sāpju modeli. Pētījumi liecināja, ka:

- zāles nodrošina daudz efektīvāku sāpju atvieglošanu nekā 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$) un 400 mg ibuprofēna ($p < 0,05$), kas ir klīniski un statistiski nozīmīgi.

Zālēm ir ātrs darbības sākums ar "apstiprinātu analgētisku iedarbību" – sasniegšanas laika mediāna ir 18,3 minūtes. Darbības sākums bija nozīmīgi ātrāks nekā 400 mg ibuprofēna (23,8 minūtes, $p = 0,0015$). Šo zāļu "stiprākas analgētiskās iedarbības" sasniegšanas laika mediāna bija 44,6 minūtes, kas ir nozīmīgi ātrāk nekā 400 mg ibuprofēna (70,5 minūtes, $p < 0,0001$);

- analgēzijas ilgums šīm zālēm bija nozīmīgi ilgāks (9,1 stunda), salīdzinot ar paracetamolu 500 mg (4 stundas) vai 1000 mg (5 stundas);

Randomizēts, dubultakls, kontrolēts pētījums tika veikts zālēm hronisku ceļa locītavas sāpju ārstēšanai. Pētījums liecināja, ka:

- zāles nodrošina daudz efektīvāku sāpju atvieglošanu nekā 1000 mg paracetamola, lietojot īslaicīgai ($p < 0,0001$) un ilgstošai ($p < 0,01$) ārstēšanai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ibuprofēns

Uzsūkšanās
Ibuprofēns labi uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Šo zāļu ibuprofēna līmeni plazmā var noteikt pēc 5 minūtēm, un maksimāla koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundas pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā. Lietojot šīs zāles ēšanas laikā, ibuprofēna maksimālais līmenis plazmā bija zemāks un tā sasniegšana kavējas vidēji par 25 minūtēm, bet kopumā uzsūkšanās apjoms bija līdzvērtīgs.

Izkliede
Ibuprofēns plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām. Ibuprofēns izplatās sinoviālajā šķidrumā.

Biotransformācija
Ibuprofēns tiek metabolizēts aknās līdz diviem galvenajiem metabolītiem un galvenokārt izdalās caur nierēm vai nu kā ibuprofēns, vai kā galvenie konjugāti kopā ar nenozīmīgu neizmainīta ibuprofēna daudzumu.

Eliminācija
Izdalīšanās caur nierēm ir gan ātra, gan pilnīga Eliminācijas pusperiods bija aptuveni 2 stundas. Ierobežoti pētījumi liecina, ka ibuprofēns izdalās mātes pienā ļoti zemās koncentrācijās.

Gados vecākiem cilvēkiem nenovēro nozīmīgas ibuprofēna farmakokinētiskā profila atšķirības.

Paracetamols

Uzsūkšanās
Paracetamols viegli uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta.

Izkliede
Parastās terapeitiskās koncentrācijās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga, kaut gan tas ir atkarīgs no devas. Šo zāļu paracetamola līmeni plazmā var noteikt pēc 5 minūtēm, un maksimāla koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5-0,67 stundas pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā. Lietojot šīs zāles ēšanas laikā, paracetamola maksimālais līmenis plazmā bija zemāks un tā sasniegšana kavējas vidēji par 55 minūtēm, bet kopumā uzsūkšanās apjoms bija līdzvērtīgs.

Biotransformācija
Paracetamols tiek metabolizēts aknās.
Neliels hidroksilēts metabolīts, ko parasti nelielā daudzumā rada jauktas funkcijas oksidāzes aknās un ko konjugācijas procesā deaktivē aknu glutationi, var uzkrāties pēc paracetamola pārdozēšanas un izraisīt aknu bojājumu.
Gados vecākiem cilvēkiem nenovēro nozīmīgas paracetamola farmakokinētiskā profila atšķirības.

Eliminācija
Paracetamols izdalās urīnā galvenokārt glikuronīda un sulfāta konjugātu veidā, aptuveni 10% ir glutationa konjugāti. Mazāk nekā 5% izdalās neizmainīta paracetamola veidā. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni 3 stundas.

Paracetamola un ibuprofēna biopieejamība un farmakokinētiskais profils nemainās, lietojot kombinācijā kā vienreizēju devu vai atkārtotas devas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Paracetamola un ibuprofēna toksicitātes drošuma profils noteikts pētījumos ar dzīvniekiem un plašā klīniskā pieredzē cilvēkiem. Jaunu, zāļu parakstītājiem nozīmīgu preklīnisko datu papildus šajā zāļu aprakstā jau norādītajiem datiem nav.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
Kukurūzas ciete
Povidons (E1201)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E 468)
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E 551)
Glicerīna dibehenāts (E 471)

Apvalks
Opadry white
Daļēji hidrolizēts polivinilspirts

Talks
Titāna dioksīds
Glicerīna monokaprilkaprāts
Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteros, kas veidoti no bērniem drošas baltas PVH/PVDH/alumīnija izspiežamas folijas, kas nostiprināta ar poliestera slāni, vai no baltas PVH/PVDH/alumīnija cietās folijas. Katrs blisteris satur 10 tabletes.

Kartona kastīte ar 1 blisteri (10 tabletes) vai 2 blisteriem (20 tabletes) un lietošanas instrukciju.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

INN-FARM d.o.o.,
Maleševa ulica 14, 1000 Ljubljana, Slovēnija
tel.: +386 70 390 711
e-pasts: info@innfarm.si

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0087

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 13.07.2020

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2023