

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuxin 400 mg jauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annosjauhepussi sisältää 400 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Glukoosi

Sorbitoli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe.

Valkoinen tai lähes valkoinen, sitruunantuoksuinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ibuxin on tarkoitettu lievän tai kohtalaisen kivun ja/tai kuumeen lyhytaikaiseen, oireenmukaiseen hoitoon.

Ibuxin on tarkoitettu yli 40 kg painavien (12-vuotiaiden ja vanhempien) nuorten ja aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Haittavaikutukset voi pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä tehokasta lääkannosta lyhimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.4).

| <i>Paino (ikä)</i> | <i>Kerta-annos</i> | <i>Enimmäisvuorokausiannos</i> |
|---|--|---|
| ≥ 40 kg (aikuiset ja vähintään 12 vuotta täyttäneet nuoret) | 400 mg ibuprofeenia (1 annosjauhepussi) | 1 200 mg ibuprofeenia (3 annosjauhepussia) |

Annosvälit on valittava oireiden ja enimmäisvuorokausiannoksen mukaan. Annosvälin on kuitenkin oltava vähintään 6 tuntia. Suositeltua enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat:

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen haittavaikutusprofiilin (ks. kohta 4.4) vuoksi iäkkäitä potilaita on kuitenkin seurattava erityisen huolellisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievän tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä (vaikea maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

Vain lyhytaikaiseen käyttöön.

Jos nuori potilas tarvitsee tätä lääkettä yli 3 vuorokauden ajan tai jos oireet pahenevat, on otettava yhteys lääkäriin.

Jos aikuinen tarvitsee tätä lääkettä kuumeen hoitoon yli 3 vuorokauden ajan tai kivun lievitykseen yli 4 vuorokauden ajan, tai jos oireet pahenevat, on otettava yhteys lääkäriin.

Antotapa

Suun kautta.

Annosjauheen voi ottaa ilman nestettä, sillä jauhe liukenee kielellä ja on sitten nieltävissä syljen mukana. Tätä lääkevalmistetta voi siten käyttää myös tilanteissa, joissa nestettä ei ole saatavilla.

Herkkävatsaisten suositellaan ottavan ibuprofeenilääkkeet ruokailun yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aikaisempi asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden (NSAID:n) käytön yhteydessä ilmennyt bronkospasmi, astma, nuha, angioedeema tai urtikaria.
- Selvittämättömät verisolujen muodostumiseen liittyvät häiriöt.
- Akuutti maha-/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto, tai aiemmin toistuneet episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia).
- Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Aivoverenvuoto tai muut aktiiviset verenvuodot.
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).
- Vaikea elimistön kuivumistila (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteen saannin vuoksi).
- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).
- Alle 40 kg painava nuori tai alle 12-vuotias lapsi, sillä tämä vahvuus on silloin sopimaton sisältämänsä liian suuren vaikuttavan aineen määrän vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Muut tulehduskipulääkkeet

Ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n estäjät, eli koksibit) on vältettävä.

Iäkkäät potilaat

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat tavallista herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.3).

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita (jotka voivat olla henkeä uhkaavia) riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla aiemmin on ollut ruoansulatuskanavan haavauma ja etenkin, jos siihen on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella lääkeannoksella. Suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille on myös harkittava. Suojaavia lääkkeitä on myös harkittava potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. edempänä sekä kohta 4.5).

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja etenkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista ruoansulatuskanavaan liittyvistä oireista (etenkin ruoansulatuskanavan verenvuodoista) erityisesti, jos näitä ilmenee jo hoidon alkuvaiheessa.

Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät muita haavauman tai verenvuodon riskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, antikoagulantteja (kuten varfariini), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI:t) ja verihutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä (kuten asetyylisalisyylihappo) on kehoitettava erityiseen varovaisuuteen (ks. kohta 4.5).

Jos ibuprofeenia käyttävillä potilailla ilmenee ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, on ibuprofeenin käyttö lopetettava (ks. kohta 4.3).

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on ollut jokin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä näiden sairauksien oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Varovaisuuteen on syytä (potilaan olisi keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa) ennen ibuprofeenihoidon aloittamista potilaille, joilla on ilmennyt korkea verenpainetta ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä nesteen kertymistä, kohonnutta verenpainetta ja turvotuksia on raportoitu tulehduskipulääkityksen yhteydessä.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatautumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen valtimoveritulppatautumien riskiin.

Jos potilaalla on hoitamaton kohonnut verenpaine, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus II tai III), todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverisuonten sairaus ja/tai aivoverisuonten sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suurten annosten (2 400 mg vuorokaudessa) käyttöä on vältettävä.

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, *diabetes mellitus* tai tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2 400 mg vuorokaudessa).

Vakavat ihoreaktiot

Vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu hyvin harvoina tapauksina

tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).. Potilaat vaikuttavat olevan kaikkein alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheessa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudosten tulehduksellisia jälkisairauksia. Toistaiseksi tulehduskipulääkkeiden mahdollista myötävaikutusta näiden infektioiden pahenemisessa ei voida pois sulkea, joten ibuprofeenin käyttöä on syytä välttää vesirokon yhteydessä.

Munuaisvaikutukset

Ibuprofeeni vaikuttaa munuaisperfuusioon ja voi tämän takia aiheuttaa natriumin, kaliumin ja nesteen kertymistä potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut munuaisten toimintahäiriöitä. Tämä voi aiheuttaa turvotusta tai johtaa jopa sydämen vajaatoimintaan tai kohonneeseen verenpaineeseen herkillä potilailla.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, ibuprofeenin pitkäaikainen käyttö eläimillä on aiheuttanut papillaarista nekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia. Ihmisillä on raportoitu akuuteista interstitiaalisista nefriiteistä, joihin on liittynyt hematuriaa, proteinuriaa ja toisinaan myös nefrootista oireyhtymää. Munuaistoksisuutta on ilmennyt myös potilailla, joilla prostaglandiinit ovat kompensatorisesti ylläpitäneet munuaisten verenvirtausta. Näille potilaille tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa annoksesta riippuvaisen prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, josta seuraa munuaisverenkierron heikkeneminen, mikä puolestaan voi joututtaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Potilailla, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta, tai joilla on diureetti- ja ACE:n estäjä -lääkitys, tai jotka ovat iäkkäitä, on suurin riski saada näitä reaktioita. Tulehduskipulääkehoidon keskeyttäminen palauttaa yleensä tilanteen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Pediatriset potilaat

Kuivumistilaan joutuneille lapsille ja nuorille on olemassa riski kehittyä munuaisten vajaatoiminta.

Muuta huomioitavaa

Ibuprofeenia on käytettävä vasta erityisen huolellisen hyöty/haitta-arvioinnin jälkeen potilaille, joilla on:

- systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sekamuotoinen sidekudossairaus, sillä aseptisen meningiitin riski on tavallista suurempi (ks. kohta 4.8)
- synnynäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti intermittoiva porfyria).

Erityisen huolelliseen lääkärin seurantaan on tarve, jos potilaalla on:

- jokin ruoansulatuskanavan sairaus tai krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (haavainen paksusuolentulehdus, Crohnin tauti)
- kohonnut verenpaine ja/tai sydämen vajaatoiminta
- munuaisten vajaatoiminta (äkillistä munuaisten toiminnan heikentymistä voi ilmetä potilailla, joilla on jokin munuaissairaus jo ennestään)
- kuivumistila
- maksan toimintahäiriö
- heinänuha, nenäpolyyppejä, nenän limakalvojen krooninen turvotus tai krooninen ahtauttava keuhkosairaus, sillä tällöin on tavallista suurempi riski allergisille reaktioille. Allergiset reaktiot voivat ilmetä astmakohtauksina (ns. kipulääkeastma), Quincken edeemana tai urtikariana.
- jo ilmennyt allergisia reaktioita muille aineille, sillä riski yliherkkyysoireille ibuprofeenin käytön yhteydessä on tällöin tavallista suurempi.
- Lisäksi erityisen huolellinen lääkärin seuranta on tarpeen ibuprofeenin käytössä heti suurten kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen sokki) on havaittu harvoissa tapauksissa. Hoito on keskeytettävä heti ensimmäisten yliherkkyyteen viittaavien merkkien ilmetessä.

Terveydenhoitohenkilöstön on aloitettava yliherkkyysoireiden oireenmukainen hoito.

Ibuprofeeni saattaa ohimenevästi estää verihytaleiden aggregaatiota. Potilaita, joilla on veren hyytymishäiriöitä, on siksi seurattava tarkoin.

Pitkäaikaisessa ibuprofeenin käytössä potilaan maksa-arvoja, munuaisten toimintaa ja verenkuvaa on tarkkailtava säännöllisesti.

Mikä tahansa päänsärkyyn käytettävän kipulääkkeen pitkittynyt käyttö voi pahentaa päänsärkyä entisestään. Tällaisissa tapauksissa, tai tällaista epäiltäessä, potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon ja kipulääkitys on lopetettava. Särkylääkepäänsärkyä on syytä epäillä, jos potilaan päätä särkee toistuvasti tai päivittäin huolimatta hänen säännöllisestä päänsärkylääkkeiden käytöstään (tai tästä syystä johtuen).

Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttö, erityisesti erilaisilla kipulääkeyhdistelmillä, voi aiheuttaa pysyviä munuaisvaurioita ja johtaa munuaisten vajaatoiminnan riskiin (särkylääkenefropatia).

Samanaikainen alkoholin käyttö voi lisätä tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyttä (koskee etenkin ruoansulatuskanavaan tai keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia).

Tulehduskipulääkkeet voivat peittää infektio- ja kuumeoireet.

Naisten hedelmällisyys, ks. kohta 4.6.

Apuaineet

Sisältämänsä isomalt 720 vuoksi tämä lääkevalmiste sisältää vapaata glukoosia ja sorbitolia E420 Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktosi imeytymishäiriö tai fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin ibuprofeenin ja seuraavien lääkeaineiden yhteiskäytössä on syytä varovaisuuteen:

Muut tulehduskipulääkkeet ja salisylaatit

Useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi synergististen vaikutusten vuoksi lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riskiä. Ibuprofeenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttöä on siksi vältettävä (ks. kohta 4.4).

Digoksiini, fenytoiini, litium

Ibuprofeenin samanaikainen käyttö digoksiinin, fenytoiinin tai litiumin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Litium-, digoksiini- ja fenytoiinipitoisuuksien seuranta seerumista ei kuitenkaan yleensä tarvita, kun ibuprofeenin käytössä noudatetaan annettuja ohjeita (käyttö enintään 3–4 vrk:n ajan).

Diureetit, ACE:n estäjät, beetasalpaajat ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt), ibuprofeenin ja ACE:n estäjän, beetasalpaajan tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja syklo-oksigeenasia estävän lääkkeen samanaikainen käyttö voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen. Seurauksena voi olla jopa akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuvaa. Näin ollen kyseisten yhdistelmien käytössä on syytä varovaisuuteen, etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmäjääkitystä aloitettaessa sekä

määrävälein hoidon aikana. Ibuprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan.

Kortikosteroidit

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Asetyyilisalisyylihappo

Ibuprofeenin ja asetyyilisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyilisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö voisi heikentää pieniannoksisen asetyyilisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Metotreksaatti

Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, jolloin voi esiintyä tiettyjä aineenvaihduntaan liittyviä yhteisvaikutuksia, jotka johtavat metotreksaatin puhdistuman pienenemiseen. Ibuprofeenin käyttö 24 tuntia ennen metotreksaatin käyttöä tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen saattaa aiheuttaa metotreksaattipitoisuuden suurentumista ja sen toksisten vaikutusten voimistumista. Tulehduskipulääkkeiden ja suurten metotreksaattiannosten samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus on huomioitava myös pienten metotreksaattiannosten käytön yhteydessä, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Yhdistelmähoidon yhteydessä on seurattava munuaisten toimintaa.

Siklosporiini

Siklosporiinin käyttöön liittyvä munuaisvaurion vaara suurenee, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiettyjen tulehduskipulääkkeiden kanssa. Tätä vaikutusta ei voida sulkea pois myöskään käytettäessä siklosporiinia samanaikaisesti ibuprofeenin kanssa.

Antikoagulantit

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Sulfonyyliureat

Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta. Veren sokeritason seurantaa suositellaan samanaikaisen käytön yhteydessä.

Kolestyramiini

Kolestyramiinin ja ibuprofeenin samanaikainen käyttö johtaa ibuprofeenin imeytymisen pitkittymiseen ja vähenemiseen (25 %). Näiden lääkevalmisteiden annon välillä on oltava vähintään tunti.

Takrolimuusi

Näiden kahden lääkeaineen samanaikainen käyttö lisää riskiä munuaistoksisille vaikutuksille.

Tsidovudiini

Hemartroosin ja hematooman suurentuneeseen riskiin viittaavia merkkejä on havaittu HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla samanaikaisen tsidovudiinin ja ibuprofeenin käytön yhteydessä.

Probenesidi ja sulfiinipyratsoni

Probenesidiä tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkkeet saattavat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.

Kinoloniantibiootit

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet saattavat lisätä kinoloniantibiootteihin liittyvien kouristuskohtausten riskiä. Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloniantibiootteja käyttävien potilaiden riski kouristuskohtauksille saattaa olla tavallista suurempi.

CYP2C9:n estäjät

Ibuprofeenin yhtäaikaista käyttöä CYP2C9:n estäjien kanssa voi lisätä altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Tutkimuksessa vorikonatsoli ja flukonatsoli (CYP2C9:n estäjiä) suurensivat S (+)-ibuprofeenin altistusta noin 80 - 100 %. Ibuprofeeniannoksen pienentämistä on harkittava voimakkaiden CYP2C9:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä, varsinkin jos ibuprofeenia annetaan suurina annoksina yhteiskäytössä vorikonatsolin tai flukonatsolin kanssa.

Aminoglykosidit

Tulehduskipulääkkeet voivat hidastaa aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota ja lisätä niiden toksisuutta.

Rohdosuutteet

Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

Alkoholi

Jatkuvasti alkoholia käyttävien henkilöiden (14 - 20 annosta viikossa tai enemmän) on vältettävä ibuprofeenin käyttöä, sillä näissä tapauksissa merkittävien ruoansulatuskanavaan liittyvien haittavaikutusten (myös verenvuotojen) riski on suurentunut.

Mifepristoni

Jos tulehduskipulääkkeitä käytetään 8 - 12 päivän kuluessa mifepristonin annosta, ne saattavat heikentää mifepristonin tehoa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö varhaisraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen hedelmöittyneiden munasolujen menetykseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pitäisi käyttää, ellei käyttö ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, olisi käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana

- voi altistaa sikiön:
 - sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
 - munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen
- voi raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:
 - verihäiriöiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen jopa jo pieniä annoksia käytettäessä
 - kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen ja pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ibuprofeenin käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ibuprofeenia ja sen hajoamistuotteita erittyy vain pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Koska haitallisia vaikutuksia imeväiseen ei tiedetä, ei yleensä ole tarvetta keskeyttää imetystä lyhytaikaisen ja annossuosituksia noudattavan käytön yhteydessä.

Hedelmällisyys

On olemassa jonkinasteista näyttöä siitä, että ibuprofeenin käyttö saattaisi heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvan vaikutuksen kautta. Tämä vaikutus kuitenkin korjaantuu, kun lääkitys lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kun lääkettä otetaan ohjeiden mukaisesti, ibuprofeenilla ei yleensä ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Koska ibuprofeenin käytön yhteydessä saattaa esiintyä haittavaikutuksia, kuten väsymystä, huimausta ja näköhäiriöitä, reaktiokyky sekä ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat yksittäisissä tapauksissa heiketä. Samanaikainen alkoholin käyttö voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Ruoansulatuskanavan haavaumia, perforaatioita tai verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla potilaan henkeä uhkaavat, etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, dyspepsiaa, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastritiitä. Etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotojen esiintyminen riippuu käytetyn annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta.

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppataipatumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100, < 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin

Haittavaikutusten luetteloon on sisällytetty kaikki ibuprofeenihoidon aikana havaitut haittavaikutukset, myös sellaiset, joita on todettu reumapotilailla suurin annoksin toteutetun pitkäaikaishoidon yhteydessä. Luetteloon merkityt yleisyysluokitukset niiden haittavaikutusten osalta, joita ilmenee useammin kuin hyvin harvoin, perustuvat lyhytaikaisessa käytössä ja alle 1 200 mg:n suun kautta otetuun vuorokausiannoksin tai alle 1 800 mg:n peräpuikkoina annettuun vuorokausiannoksin toteutetun ibuprofeenihoidon yhteydessä raportoituihin haittavaikutuksiin.

Seuraavien haittavaikutusten osalta on huomioitava, että ne ovat pääosin annoksesta riippuvaisia ja vaihtelevat yksilöllisesti.

Infektiot

Hyvin harvinaiset: Infektioihin liittyvien tulehdistilojen pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä. Tämä haittavaikutus saattaa liittyä tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin.

Jos potilaalle ilmestyy infekioon viittaavia oireita tai jos tällaiset oireet pahenevat ibuprofeenin käytön aikana, potilaan olisi välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon. Lääkärin on selvitettävä, onko potilas infektiolääkityksen/antibiioottihoidon tarpeessa.

Hyvin harvinaiset: Aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta tai tajunnan tason hämartymistä, on kuvattu ibuprofeenin käytön yhteydessä. Autoimmuunihäiriöistä (SLE, sekamuotoinen sidekudostauti) kärsivät potilaat näyttäisivät olevan tavallista alttiimpia tällaiselle reaktiolle.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Verisolujen muodostumiseen liittyvät häiriöt (anemia, leukopenia, trombositopenia, pansytopenia, agranulosytoosi). Ensimmäiset merkit tällaisista häiriöistä voivat olla kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, influenssan kaltaiset oireet, vaikea uupumus, nenä- ja ihoverenvuodot. Tällaisissa tapauksissa potilasta on ohjeistettava välittömästi lopettamaan lääkkeen käyttö, olemaan käyttämättä mitään kipu- tai kuumelääkettä omatoimisesti, sekä kääntymään lääkärin puoleen.

Pitkäaikaishoidon yhteydessä verenkuvaa on seurattava säännöllisin välein.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyysoireet ihottuman ja kutinan kera, kuten myös astmakohtaukset (joihin voi liittyä verenpaineen laskua). Potilasta on ohjeistettava välittömästi ilmoittamaan tällaisista haittavaikutuksista lääkärille sekä lopettamaan ibuprofeenin käytön.

Hyvin harvinaiset: Vaikeat yleistyneet yliherkkyysoireet. Nämä voivat ilmetä kasvojen, kielen ja nielun turpoamisena sekä hengitysteiden supisteluina, hengenahdistuksena, takykardiana, hypotensiona ja jopa henkeä uhkaavana sokkina.

Jos jokin näistä oireista ilmenee (mikä on mahdollista jopa ensimmäisen käyttökerran yhteydessä), on välitön lääkärin hoito tarpeen.

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinaiset: Psykoottiset reaktiot, masennus.

Hermosto

Melko harvinaiset: Keskushermoston toimintaan liittyvät häiriöt, kuten päänsärky, huimaus, unettomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys tai uupumus.

Silmät

Melko harvinaiset: Näköhäiriöt. Potilasta on ohjeistettava välittömästi ilmoittamaan tällaisista häiriöistä lääkärille sekä lopettamaan ibuprofeenin käytön.

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: Tinnitus.

Sydän

Hyvin harvinaiset: Sydämentykytyks, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti.

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset: Valtimoperäinen hypertensio.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat, kuten närästys, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus ja lievät ruoansulatuskanavan verenvuodot, jotka poikkeustapauksissa saattavat aiheuttaa anemiaa.

Melko harvinaiset: Ruoansulatuskanavan haavaumat, mahdollisesti verenvuodon ja puhkeamisen kera; haavainen suutulehdus, koliitin tai Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4), gastriitti.

Hyvin harvinaiset: Esofagiitti, pankreatiitti, kalvomaisten suolistonsisäisten kuroumien muodostuminen.

Potilasta on kehoitettava lopettamaan lääkkeen käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon välittömästi, jos hänellä ilmenee suhteellisen kovaa ylävatsakipua, mustia veriulosteita tai verioksenuksia.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: Maksan toimintahäiriöt, maksavauriot (etenkin pitkäaikaishoidossa), maksan vajaatoiminta, akuutti hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: Erilaiset ihottumat.

Hyvin harvinaiset: Rakkulaiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), hiustenlähtö.

Yksittäistapauksissa vesirokon yhteydessä saattaa ilmetä vakavia ihotulehduksia pehmytkudoskomplikaatioiden kera (ks. myös alaotsikko ”Infektiot”).

Yleisyys tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä).

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: Munuaisten kudοςvauriot (papillaarinen nekroosi), etenkin pitkäaikaisessa käytössä; kohonneet virtsahappopitoisuudet seerumissa.

Hyvin harvinaiset: Virtsan erityksen väheneminen ja turvotukset, etenkin valtimoperäistä hypertensiota tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla; nefroottinen oireyhtymä; interstitiaalinfriitti, johon voi liittyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Näin ollen munuaistoimintaa on seurattava säännöllisesti.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimmille potilaille, jotka ovat ottaneet kliinisesti merkittäviä määriä tulehduskipulääkkeitä, kehittyy yliannostuksen oireina ainoastaan pahoinvointia, oksentelua, sydäneläntien kipua tai harvoissa tapauksissa ripulia. Tinnitusta, päänsärkyä, pyörrytystä, huimausta ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi myös esiintyä. Vaikea-asteisemmissä myrkytystapauksissa on esiintynyt keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta, joka voi ilmetä uneliaisuutena, ajoittaisena kiihtymyksenä sekä sekavuutena tai koomana. Satunnaisesti potilaille voi kehittyä kouristuksia. Lapsilla voi esiintyä myoklonisia kouristuksia. Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia ja protrombiiniaika/INR voi pidentyä, mikä johtuu todennäköisesti verenkierron olevista hyytymistekijöistä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, maksavaurioita, matalaa verenpainetta, hengitystoiminnan lamaantumista ja syanoosia voi myös ilmetä. Astmaatikkoilla astma voi pahentua.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. On varmistettava, että hengitystiet ovat avoimet ja sydämen toimintaa sekä muita elintoimintoja on seurattava, kunnes potilaan tila on vakaa. Mahahuuhdeltu tai suun kautta otettavan lääkehiilen anto on paikallaan, jos potilas saapuu vastaanotolle tunnin kuluessa siitä, kun hän on ottanut ibuprofeenia yli 400 mg/painokilo. Jos ibuprofeeni on jo imeytynyt, potilaalle tulisi antaa emäksisiä aineita tehostamaan happaman ibuprofeenin erittymistä virtsaan. Jos potilaalla on toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia, ne on hoidettava suonensisäisellä diatsepaamilla tai loratsepaamilla. Muut hoitotoimenpiteet voivat olla tarpeen potilaan kliinisen tilan mukaan. Astmaoireisiin on annettava keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Spesifistä antidootia ei ole saatavilla. Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava huolellisesti. Potilasta on seurattava vähintään neljän tunnin ajan mahdollisesti myrkyllisen yliannoksen ottamisen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet; propionihappojohdokset
ATC-koodi: M01AE01

Vaikutusmekanismi

Ibuprofeeni on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, jonka tavanomaisten kivun ja tulehduksen koe-eläinmallien avulla on osoitettu vaikuttavan prostaglandiinisynteesin eston kautta. Ihmisillä ibuprofeenilla on kuumetta alentava, tulehdusperäistä kipua lievittävä ja turvotusta vähentävä vaikutus. Lisäksi ibuprofeeni aikaansaa reversiibelin, ADP:n ja kollageenin indusoiman verihytaleaggregaation eston.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa estää kompetitiivisesti pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihytaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihytaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko enintään 8 tuntia ennen tai 30 minuutin kuluessa sen jälkeen kuin henkilö on saanut lääkettä välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg). On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaisi heikentää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta, ei kuitenkaan voida pois sulkea. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta, ja hyötyosuus on noin 80 - 90 %. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2,25 - 2,5 tunnissa (mediaaniarvo), kun suun kautta otettava annosjauhe otetaan paasto-olosuhteissa.

Jakautuminen

Ibuprofeeni sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (99 %). Ibuprofeenin jakautumistilavuus on pieni, aikuisilla noin 0,12 - 0,2 l/kg.

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu nopeasti maksan sytokromi P450:n (pääosin CYP2C9:n) toiminnan kautta kahdeksi inaktiiviseksi päämetaboliitiksi, 2-hydroksi-ibuprofeeniksi ja 3-karboksi-ibuprofeeniksi. Suun kautta otetusta ibuprofeenista hieman alle 90 % annoksesta erittyy virtsaan hapettuneina metaboliitteina tai niiden glukuronidikonjugaatteina. Hyvin pieniä ibuprofeenimääriä erittyy muuttumattomina virtsaan.

Eliminaatio

Erittyminen munuaisten kautta on sekä nopeaa että täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Ibuprofeeni on käytännössä erittynyt kokonaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä lääkeannoksesta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Nuorten ja iäkkäiden potilaiden farmakokineettisessä profiilissa ja virtsaan eritymisessä on vain vähäisiä, kliinisesti merkityksettömiä eroja edellyttäen, ettei potilaan munuaisten toiminta ole heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Systeeminen altistus ibuprofeenille näyttäisi olevan samankaltainen kuin aikuisilla, kun hoitoannoksia säädetään lapsipotilaiden painon mukaan (5 - 10 mg/kg) vähintään 1-vuoden ikäisillä lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten lievää vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on raportoitu suurempi vapaan (S)-ibuprofeenin osuus, suurempi (S)-ibuprofeenin AUC-arvo ja suurempi enantiomeerien AUC:n (S/R)-suhde kuin terveillä verrokeilla.

Dialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla vapaan ibuprofeenin osuus oli noin 3 % verrattuna terveiden vapaaehtoisten noin 1 %:iin. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi johtaa ibuprofeenin metaboliittien kertymiseen elimistöön. Tämän ilmiön merkitystä ei tunneta. Metaboliitit voidaan poistaa hemodialyysin avulla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Alkoholiperäinen maksasairaus, johon liittyy lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, ei aiheuttanut merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child-Pugh-pisteet 6 - 10), joita hoidettiin raseemisella ibuprofeenilla, todettiin keskimäärin kaksinkertainen puoliintumisaika, ja enantiomeerien (S/R) AUC:n suhde oli huomattavasti pienempi kuin terveillä verrokeilla. Tämä puolestaan viittaa heikentyneeseen metabolisesti inaktiivisen (R)-ibuprofeenin muuntumiseen aktiiviseksi (S)-enantiomeeriksi (ks. kohdat 4.2, 4.3, ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ibuprofeenin subkrooninen ja krooninen toksisuus ilmeni eläinkokeissa pääasiassa ruoansulatuskanavan vaurioina ja haavaumina. *In vitro*- ja *in vivo* -kokeissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä löydöksiä ibuprofeenin mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei ole myöskään todettu viitteitä karsinogeenisista vaikutuksista.

Ibuprofeenin on todettu estävän ovulaatiota kaneilla ja heikentävän munasolun kiinnittymistä eri eläinlajeilla (kani, rotta, hiiri). Kokeelliset tutkimukset rotilla ja kaneilla ovat osoittaneet ibuprofeenin läpäisevän istukan. Emoille toksisilla annoksilla epämuodostumien ilmaantuvuus lisääntyi rotilla (esim. kammioiden väliseinän defektit).

Vaikuttavalla aineella (ibuprofeeni) saattaa esiintyä ympäristöön kohdistuvia riskejä vesistöissä etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isomalt 720 (sisältää glukoosia ja sorbitolia),
vedetön sitruunahappo,
asesulfaamikalium (E 950),
glyserolidistearaatti (tyyppi I),
sitruuna-aromi [luonnolliset makuaineet, maltodekstriini, alfa-tokoferoli (E 307)]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kerta-annospussi jossa seuraavat kerrokset: PET (ulkokerros) / alumiinifolio / PE (sisäkerros).

Pakkauskoot: 10, 12, 20 ja 24 annosjauhetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33297

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.7.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.2018