

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ibuprofen B. Braun 400 mg infuusioneste, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi ml liuosta sisältää 4 mg ibuprofeenia.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 400 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 9,10 mg natriumkloridia (3,58 mg natriumia).

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 910 mg natriumkloridia (358 mg natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen infuusioneste, liuos, joka ei sisällä hiukkasia.

pH: 6,5–7,8

Osmolaarisuus: 310–360 mOsm/l

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Ibuprofen B. Braun on tarkoitettu aikuisille akuutin keskivaikean kivun lyhytkestoiseen oireenmukaiseen hoitoon sekä kuumeen lyhytkestoiseen oireenmukaiseen hoitoon, kun laskimonsisäinen anto on kliinisesti perusteltua eivätkä muut antotavat ole mahdollisia.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### **Annostus**

Haittavaikutukset voidaan pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkeannosta lyhimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.4).

Käyttö pitää rajoittaa tilanteisiin, joissa lääkkeen anto suun kautta ei ole asianmukaista. Potilaiden pitää siirtyä suun kautta otettavaan hoitoon niin pian kuin se on mahdollista.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen akuuttiin hoitoon, eikä sitä pidä käyttää kauemmin kuin 3 vuorokautta.

Potilaan riittävästä nesteytyksestä täytyy pitää huolta mahdollisten munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin minimoimiseksi.

#### **Aikuiset**

Suosittelun annos on 400 mg ibuprofeenia 6–8 tunnin välein tarpeen mukaan. Suurin suositeltu vuorokausiannos, jota ei pidä ylittää, on 1200 mg.

### **Iäkkäät**

Kuten yleensäkin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, iäkkäitä potilaita pitää hoitaa varoen, koska he ovat yleensä alttiimpia haittavaikutuksille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) ja heillä on todennäköisemmin munuaisten, maksan tai sydän- ja verisuonijärjestelmän toiminnan häiriöitä sekä muita samanaikaisia lääkkeitä. Erityisesti tälle ryhmälle suositellaan käytettäväksi pienintä vaikuttavaa annosta lyhimmän ajanjakson, joka tarvitaan oireiden hallintaan. Hoitoa pitää arvioida säännöllisin väliajoin ja se on lopetettava, jos siitä ei todeta olevan hyötyä tai jos esiintyy intoleranssia.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

Tulehduskipulääkkeitä pitää käyttää varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta pitää pienentää. Pienintä mahdollista annosta annetaan vain niin lyhyen aikaa kuin oireiden hallinta vaatii, ja munuaisten toimintaa seurataan. Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

### **Maksan vajaatoiminta**

Tulehduskipulääkkeitä pitää käyttää varoen tälle ryhmälle, vaikkakaan farmakokineettisessä profiilissa ei ole todettu eroja. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pitää aloittaa hoito pienennetyllä annoksella, ja mahdollisemman pientä annosta annetaan vain niin lyhyen aikaa kuin oireiden hallinta vaatii. Potilaita seurataan huolellisesti. Tämä lääke on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

### **Pediatriset potilaat**

Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille ja nuorille. Ibuprofen B. Braun -valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla. Näin ollen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

### **Antotapa:**

Laskimoon. Vain sairaalakäyttöön.

Liuos annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille tulehduskipulääkkeille tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.
- Asetyyli- ja salisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden aiemman käytön yhteydessä esiintynyt bronkospasmi, astma, nuha, angioedeema tai urtikaria.
- Tilat, joihin liittyy suurentunut vuototaipumus tai aktiivinen verenvuoto, kuten trombosytopenia.
- Akuutti tai aiemmin sairastettu uusiutuva mahahaava/verenvuoto (vähintään kaksi varmistettua haavaumaa tai vuotoa).
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Aivoverenvuoto tai muu aktiivinen verenvuoto.
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).
- Vaikea kuivuminen (oksentamisen, ripulin tai riittämättömän nesteytyksen seurauksena).
- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset voidaan pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkeannosta lyhimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.8).

Ibuprofen B. Braun -valmistetta ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.8).

##### Ruuansulatuskanavaan kohdistuvat riskit:

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta ennakoivista oireista tai aiemmin sairastetuista vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee tulehduskipulääkkeen annosten suuretessa, ja se on suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut ulkus, etenkin jos siihen on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä. Näiden potilaiden hoito pitää aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. On myös harkittava yhdistelmähoitoa suojaavien valmisteiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjä) kanssa näille potilaille, samoin kuin potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi suurentaa ruuansulatuskanavaan kohdistuvaa riskiä (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos Ibuprofen B. Braun -valmistetta saavalla potilaalla ilmenee ruuansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu ruuansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), koska nämä tilat voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

##### Kardiovaskulaariset ja aivoverisuoniin kohdistuvat vaikutukset:

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1200 mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin.

Jos potilaalla on hoitamaton kohonnut verenpaine, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus II–III), todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverisuonten sairaus ja/tai aivoverisuonten sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2400 mg/vrk) vältettävä.

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2400 mg vuorokaudessa).

#### Vakavat ihoreaktiot:

Vakavia, joskus kuolemaan johtavia ihoreaktioita, kuten kesivä ihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kuvattu hyvin harvoin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaiden riski saada näitä reaktiota näyttää olevan suurin hoidon alkuvaiheessa: reaktiot alkavat useimmiten ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Ibuprofen B. Braun -hoito pitää lopettaa heti ensimmäisten iho-oireiden tai limakalvovaurioiden tai minkään muun yliherkkyysoireen ilmetessä.

#### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta:

Ibuprofeenia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu maksa- tai munuaissairaus ja etenkin, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti diureeteilla, sillä prostaglandiiniin estyminen voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön ja munuaisten toiminnan heikkenemistä. Ibuprofeenia pitää antaa näille potilaille pienimpänä mahdollisena annoksena, ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Varmista kuivuneen potilaan riittävä nesteytys. Ole erityisen varovainen esimerkiksi ripulin takia kuivuneen potilaan kohdalla, koska kuivuminen voi laukaista munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen.

Säännöllinen kipulääkkeiden käyttö, erityisesti jos käytetään samanaikaisesti useita kipulääkkeitä, voi johtaa munuaisvaurioon, johon liittyy munuaisten vajaatoiminnan riski (kipulääkkenalofropatia). Riski on suurempi iäkkäillä ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta tai jotka käyttävät diureetteja tai ACE:n estäjiä. Kun tulehduskipulääkkeen käyttö lopetetaan, potilaan tila palaa yleensä hoitoa edeltävälle tasolle.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, ibuprofeeni voi aiheuttaa joidenkin maksa-arvojen lieviä ja ohimeneviä kohoamisia sekä merkitseviä transaminaasien kohoamisia. Hoito pitää lopettaa, jos nämä arvot kohoavat merkitsevästi (ks. kohta 4.3).

#### Anafylaktiset reaktiot

Tavanomaisen laskimonsisäiseen infuusioon liittyvän käytännön mukaisesti suositellaan tarkkaa potilaan seurantaa, etenkin infuusion alussa, vaikuttavan aineen tai apuaineen aiheuttaman anafylaktisen reaktion havaitsemiseksi.

Vaikeita akuutteja yliherkkyysreaktioita (esim. anafylaktinen sokki) on havaittu hyvin harvoin. Hoito pitää lopettaa ja oireenmukainen hoito aloittaa heti, kun havaitaan ensimmäiset yliherkkyysreaktion oireet Ibuprofen B. Braun -valmisteen antamisen jälkeen. Asiantuntevan henkilökunnan pitää aloittaa lääketieteellisesti tarpeelliset, oireenmukaiset toimenpiteet.

#### Hengitysteiden sairaudet:

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tätä lääkevalmistetta potilaille, joilla on tai on ollut aiemmin astma, krooninen nuha tai allergisia sairauksia, sillä tulehduskipulääkkeiden on raportoitu aiheuttavan keuhkoputkien supistusta, urtikariaa tai angioedeemaa näillä potilailla.

#### Hematologiset vaikutukset:

Ibuprofeeni saattaa estää tilapäisesti verihiihtaleiden toimintaa (trombosyyttien aggregaatiota), mikä lisää vuotoaika ja verenvuodon vaaraa.

Ibuprofeenia saa käyttää vain erityisen varoen potilaille, jotka saavat asetyylisalisyylihappoa verihiihtaleiden aggregaation estämiseen (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän häiriöitä, sekä leikkauspotilaita pitää siksi tarkkailla. Erityinen lääketieteellinen valppaus on tarpeen annettaessa valmistetta potilaille heti suuren leikkauksen jälkeen.

Maksa-arvot, munuaisten toiminta ja verenkuvaa on tarkistettava säännöllisesti ibuprofeenin pitkäaikaisen käytön aikana.

Ibuprofeenia saa käyttää vain hyvin huolellisen hyöty/riski -arvion jälkeen potilaille, joilla on synnynnäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti jaksoittainen porfyria).

Alkoholin samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia, etenkin maha-suolikanavaan ja keskushermostoon kohdistuvia haittoja.

Varovaisuutta edellytetään hoidettaessa potilaita, joilla on tiettyjä tiloja, jotka voivat pahentua:

- potilaat, jotka ovat allergisia muille aineille, koska heillä on suurentunut yliherkkyysoireiden riski myös tätä lääkettä käytettäessä
- potilaat, joilla on allerginen nuha, nenäpolyyppejä tai krooninen ahtauttava keuhkosairaus, koska heillä on suurentunut allergisten reaktioiden riski. Ne voivat ilmetä astma-kohtauksina (nk. kipulääkeastma), Quincken edeemana tai urtikariana.

#### Aseptinen meningiitti

Aseptista meningiittiä on ilmoitettu muutamassa tapauksessa ibuprofeenin käytön yhteydessä potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE). Vaikka aseptisen meningiitin esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on SLE tai sen kaltainen sidekudossairaus, sitä on ilmoitettu myös joillakin potilailla, joilla ei ole taustalla olevaa kroonista sairautta. Näin ollen tämä pitää ottaa huomioon annettaessa tätä hoitoa (ks. kohta 4.8).

#### Silmään kohdistuvat vaikutukset:

Näön sumenemista tai alentunutta näkökykyä, näkökenttäpuutoksia ja värinäön muutoksia on ilmoitettu suun kautta otetun ibuprofeenin käytön yhteydessä. Lopeta ibuprofeenin antaminen, jos potilaalla ilmenee näitä oireita, ja ohjaa potilas oftalmologiseen tutkimukseen, jossa tutkitaan myös keskeiset näkökentät ja värinäkö.

#### Muut

Pitkäaikainen kipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa päänsärkyä, jota ei saa hoitaa suurennetuilla lääkeannoksilla.

Poikkeuksellisesti vesirokko voi aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudoksen tulehduksellisia komplikaatioita. Tällä hetkellä ei voida pois sulkea mahdollisuutta, että tulehduskipulääkkeet vaikuttavat osaltaan näiden infektioiden pahenemiseen. Siksi on suositeltavaa välttää Ibuprofen B. Braun -valmisteen käyttöä vesirokkopotilaille.

Tulehduskipulääkkeet voivat peittää samanaikaisen infektion oireita.

#### Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin:

- vuotoaika (voi olla pidentynyt vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen)
- veren glukoosipitoisuus (voi pienentyä)
- kreatiniinipuhdistuma (voi pienentyä)
- hematokriitti tai hemoglobiini (voivat laskea)
- veren ureatyppi- ja seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuudet (voivat suurentua)

- maksan toimintakokeet: kohonneet transaminaasiarvot.

### **Apuaineita koskevat varotoimet:**

Tämä lääke sisältää natriumia 15,56 mmol (358 mg) pulloa kohden. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muut tulehduskipulääkkeet, myös COX-2:n estäjät ja salisylaatit:

Synergististen vaikutusten takia samanaikainen kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen käyttö voi lisätä maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä. Siksi on vältettävä ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kilpailevasti estää pienen asetyylisalisyylihapponoksen vaikutuksen verihituleiden 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 saattaa heikentää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Satunnaisella ibuprofeenin käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

#### Litium:

Ibuprofeenin antaminen samanaikaisesti litiumvalmisteiden kanssa voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa.

Seerumin litiumpitoisuuden tarkistaminen on tarpeen.

#### Sydänglykosidit (digoksiini):

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, alentaa glomerulusten suodatusnopeutta ja suurentaa sydänglykosidien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin digoksiinin seuranta suositellaan.

#### Fenytoiini:

Fenytoiinin pitoisuudet plasmassa voivat suureta samanaikaisen ibuprofeenhoidon aikana, ja siten toksisuuden riski voi lisääntyä.

#### Verenpainelääkkeet (diureetit, ACE:n estäjät, beetasalpaajat, angiotensiini II -antagonistit):

Diureetit ja ACE:n estäjät voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta, ACE:n estäjät ja beetasalpaajat mukaan lukien. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. kuivuneet potilaat tai iäkkäät potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa), samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiini II -antagonistin käyttö syklo-oksigenaasia estävän lääkkeen kanssa voi johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen edelleen ja jopa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Tämä yleensä korjaantuu. Tällaisia yhdistelmiä pitää sen vuoksi käyttää vain varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaita täytyy neuvoa juomaan riittävästi nesteitä ja munuaistoiminnan seuranta määrävälein pitää harkita heti samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen.

Ibuprofeenin ja ACE:n estäjien samanaikainen anto voi johtaa hyperkalemiaan.

#### Kaliumia säästävät diureetit

Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hyperkalemiaa (seerumin kaliumin tarkistamista suositellaan).

### Kaptopriili

Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeeni vähentää kaptopriilin natriumin erittymistä lisäävää vaikutusta.

### Kortikosteroidit:

Ruuansulatuskanavan haavaumien riskin suurenee (ks. kohta 4.4).

### Verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet (esim. klopido greeli ja tiklopidiini) ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Suurentunut maha-suolikanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeitä ei pidä antaa yhtä aikaa tiklopidiinin kanssa additiivisen verihiiutaleiden toimintaa estävän vaikutuksen vaaran vuoksi.

### Metotreksaatti:

Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, ja tietyt metaboliset yhteisvaikutukset voivat pienentää metotreksaatin puhdistumaa. Ibuprofeenin antaminen 24 tunnin aikana ennen metotreksaatin antoa tai sen jälkeen voi johtaa metotreksaatin pitoisuuksien suurenemiseen ja sen toksisten vaikutusten voimistumiseen. Tulehduskipulääkkeiden ja suurten metotreksaattiannosten samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä. Yhteisvaikutusten riski myös pieniannoksisen metotreksaatin kanssa on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten toimintaa on seurattava samanaikaisen käytön aikana.

### Siklosporiini:

Siklosporiinin munuaisia vaurioittavan vaikutuksen riski suurenee, jos samanaikaisesti annetaan tiettyjä tulehduskipulääkkeitä. Tätä vaikutusta ei voida sulkea pois myöskään siklosporiinin ja ibuprofeenin yhdistelmän kohdalla.

### Antikoagulantit:

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4). Verin hyytymisen seuranta suositellaan käytettäessä lääkkeitä samanaikaisesti.

### Sulfonyyliureat:

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa sulfonyyliureoiden verensokeria alentavaa vaikutusta. Verin hyytymisen seuranta suositellaan käytettäessä lääkkeitä samanaikaisesti.

### Takrolimuusi:

Munaistoksisuuden suurentunut riski.

### Tsidovudiini:

On näyttöä siitä, että hemartroosin ja hematoomien riski on suurentunut HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiini- ja ibuprofeenihoitoa. Hematologisen toksisuuden riski voi olla suurentunut, jos tsidovudiinia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa. Veren kuvan tarkistamista suositellaan 1–2 viikon kuluttua samanaikaisen käytön aloittamisesta.

### Probenesidi ja sulfiinipyratsoni:



Probenesidia tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkkeet voivat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.

#### Kinoloniantibiootit:

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä kinoloniantibiootteihin liittyvää kouristusriskiä. Potilailla, jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja, voi olla suurentunut riski saada kouristuksia.

#### CYP2C9:n estäjät:

Ibuprofeenin ja CYP2C9:n estäjien samanaikainen anto voi lisätä altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Tutkimuksessa vorikonatsoli ja flukonatsoli (CYP2C9:n estäjiä) suurensivat altistusta S(+)-ibuprofeenille noin 80–100 %. Ibuprofeenin annoksen pienentämistä pitää harkita annettaessa sitä samanaikaisesti vahvojen CYP2C9:n estäjien kanssa, erityisesti jos ibuprofeenia annetaan suurina annoksina joko vorikonatsolin tai flukonatsolin kanssa.

#### Mifepristoni:

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää mifepristonin vaikutusta, jos niitä käytetään mifepristonin antoa seuraavan 8–12 vuorokauden aikana

#### Alkoholi:

Ibuprofeenin käyttöä pitää välttää henkilöille, jotka käyttävät jatkuvasti alkoholia (14–20 annosta/viikko tai enemmän), koska merkittävien ruuansulatuskanavaan liittyvien haittavaikutusten, myös verenvuodon, riski on suurentunut.

#### Aminoglykosidit:

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää aminoglykosidien erittymistä ja lisätä niiden toksisuutta.

#### Yrttiuutteet:

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

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroksiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski suureni 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 munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana (ks. kohta 5.3).

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana

- voi altistaa sikiön
  - sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
  - munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen
- voi altistaa äidin ja vastasyntyneen raskauden loppuvaiheessa
  - mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, mikä johtuu verihäiriöiden aggregaation estymisestä ja voi ilmetä jo hyvin pieniä annoksia käytettäessä
  - kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

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

### Imetys

Ibuprofeeni ja sen metaboliitit voivat kulkeutua pieninä pitoisuuksina rintamaitoon. Imeväisiin kohdistuvia haittoja ei ole tähän mennessä havaittu, joten lyhytaikainen hoito pienillä annoksilla ei yleensä edellytä imetyksen keskeyttämistä. Kuitenkin rintaruokinnan keskeyttämistä suositellaan, jos käytetään 1200 mg/vrk ylittäviä annoksia päivittäin tai pidemmän aikaa, koska vastasyntyneen prostaglandiinisynteesi voi estyä.

### Hedelmällisyys:

On jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet voivat heikentää naisen hedelmällisyyttä vaikuttamalla ovulaatioon. Vaikutus korjaantuu, kun hoito lopetetaan.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kertakäytössä tai lyhytaikaisessa käytössä ei tarvita varotoimenpiteitä. Kuitenkin oleelliset haittavaikutukset, kuten väsymys tai huimaus, voivat haitata reaktiokykyä, ja kyky ajaa autoa ja/tai käyttää koneita voi olla alentunut. Tämä pätee erityisesti silloin, kun lääkettä otetaan alkoholin kanssa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

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

melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

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

hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla hengenvaarallisia, etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia. Etenkin maha-suolikanavan verenvuodon riski riippuu annosvälistä ja käytön pituudesta.

Hyvin harvoin on ilmoitettu vaikeita yliherkkyysoireita (mukaan lukien infuusiokohdan reaktiot, anafylaktinen sokki) ja vaikeita ihohaittavaikutuksia, kuten rakkulaiset reaktiot, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), erythema multiforme ja alopesia.

Infektioon liittyvien tulehdusreaktioiden pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittyminen) tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön kanssa on kuvattu. Se liittyy mahdollisesti tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin.

Valoherkkyyttä, allergista vaskuliittia ja poikkeuksellisissa tapauksissa vaikeita ihoinfektioita ja pehmytkudoskomplikaatioita voi esiintyä vesirokkoinfektion aikana (ks. kohta 4.4).

Turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa on ilmoitettu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppataipatumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

Infektiot	Hyvin harvinainen	Infektioihin liittyneiden tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on kuvattu. Tämä liittyy mahdollisesti tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin.
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Verenmuodostuksen häiriöt (anemia, agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia ja pansytopenia). Ensimmäisiä oireita ovat: kuume, kurkkukipu, pinnalliset suun haavat, influenssan kaltaiset oireet, vaikea uupumus, nenäverenvuoto ja ihoverenvuoto.
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet, joihin liittyy ihottumia ja kutinaa sekä astma-kohtauksia (mahdollisesti verenpaineen alenemisen kanssa).
	Hyvin harvinainen	Systeeminen lupus erythematosus, vaikeat yliherkkyysoireet, kasvojen edeema, kielen turpoaminen, kurkunpään turpoaminen ja ilmasteiden ahtautuminen, hengitysvaikeudet, sydämentykytys, hypotensio ja henkeä uhkaava sokki).
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus, levottomuus
	Harvinainen	Psykoottiset reaktiot, hermostuneisuus, ärtyneisyys, sekavuus tai desorientaatio ja masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Uupumus tai unettomuus, päänsärky, huimaus
	Melko harvinainen	Insomnia (univaikeudet), agitaatio, ärtyisyys tai väsymys
	Hyvin harvinainen	Aseptinen meningiitti (jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai sekavuus). Autoimmuunisairauksia (SLE, sekamuotoinen sidekudossairaus) sairastavat potilaat ovat ilmeisesti erityisen alttiita.
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt
	Harvinainen	Korjaantuva toksinen amblyopia
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Tinnitus
	Harvinainen	Kuulohäiriöt

Sydän	Hyvin harvinainen	Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Kohonnut verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Astma, keuhkoputkien supistus, hengenahdistus ja hengityksen vinkuminen
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Närästys, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus ja lievä maha-suolikanavan verenvuoto, joka voi poikkeustapauksissa aiheuttaa anemiaa
	Yleinen	Maha-suolikanavan haavaumat, joihin voi liittyä verenvuotoa ja perforaatio. Haavainen suutulehdus, paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin paheneminen
	Melko harvinainen	Gastritti
	Harvinainen	Ruokatorven stenoosi, divertikkelitaudin paheneminen, epäspesifinen hemorraginen koliitti. Jos esiintyy maha-suolikanavan verenvuotoa, siitä voi seurata anemiaa ja verioksenmusta.
	Hyvin harvinainen	Ruokatorvitulehdus, haimatulehdus, suoliston kalvomaisten strikturoiden muodostuminen.
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltaisuus, maksan toimintahäiriö, maksavaurio, etenkin pitkäaikaisessa hoidossa, akuutti hepatiitti.
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Äkillinen ihottuma
	Melko harvinainen	Urtikaria, kutina, purppura (myös allerginen purppura), ihottuma
	Hyvin harvinainen	Rakkulaiset reaktiot, mukaan Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), erythema multiforme, alopesia.  Valoherkkyysoireyhtymät ja allerginen vaskuliitti. Harvinaisissa tapauksissa vaikeat ihoinfektiot ja pehmytkudoksen komplikaatiot vesirokon yhteydessä (ks. myös ”Infektiot”).
	Tuntematon	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Jäykkä niska
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Vähentynyt virtsaneritys ja turvotukset, etenkin potilailla, joilla on verenpainetauti tai munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta.
	Harvinainen	Munuaiskudoksen vaurio (papillanekroosi), etenkin pitkäaikaisessa hoidossa, suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus veressä.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kipu ja polttava tunne antopaikassa
	Tuntematon	Injektiokohdan reaktiot, kuten turvotus, hematooma tai verenvuoto.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Yliannoksen oireina voi ilmetä keskushermoston häiriöitä, kuten päänsärkyä, korvien soimista, huimausta, heikotusta, tajuttomuutta ja ataksiaa, sekä vatsakipua, pahoinvointia ja oksentelua. Lisäksi ruoansulatuskanavan verenvuoto sekä maksan ja munuaisten toimintahäiriöt ovat mahdollisia. Edelleen voi esiintyä hypotensiota, hengityslamaa ja syanoosia.

Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia.

### Hoito

Hoito on oireenmukaista; spesifistä antidoottia ei ole. Yliannoksen hoidon terapeutiset mahdollisuudet määräytyvät kliinisten oireiden laajuuden ja vaikeusasteen ja yleisten tehohoitoikäntöjen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: *Tulehduskipu- ja reumalääkkeet. Propionihappojohdokset. Ibuprofeeni*

ATC-koodi: *M01AE01*

Ibuprofeeni on tulehduskipulääke, jonka todennäköisesti prostaglandiinisynteesin estoon perustuva teho on osoitettu konventionaalisten eläinkokeiden tulehdusmalleissa. Ihmisellä ibuprofeeni alentaa kuumetta ja vähentää tulehdukseen liittyvää kipua ja turvotusta. Lisäksi ibuprofeeni estää palautuvasti ADP:n ja kollageenin indusoimaa verihiutaleiden aggregaatiota.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kilpailevasti estää pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihapon vaikutus tromboksaanin muodostumiseen tai verihiutaleiden aggregaatioon väheni, kun ibuprofeenia otettiin 400 mg:n kerta-annos joko enintään 8 tuntia ennen lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) ottamista tai 30 minuutin aikana sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että säännöllinen pitkäaikainen ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää pienen asetyylisalisyylihappoannoksen sydäntä suojaavaa vaikutusta. Satunnaisella ibuprofeenin käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5)

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

Ibuprofen B. Braun annetaan laskimoon, joten imeytymistä ei tapahdu ja ibuprofeenin hyötöosuus on 100 %.

Ihmisellä laskimoon annetun ibuprofeenin S-enantiomeerin (aktiivinen) ja R-enantiomeerin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 40 minuutissa, kun infuusion kesto on 30 minuuttia.

### Jakautuminen

Arvioitu jakautumistilavuus on 0,11–0,21 l/kg.

Ibuprofeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

### Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa kahdeksi inaktiiviseksi metaboliitiksi. Ne erittyvät yhdessä metaboloitumattoman ibuprofeenin kanssa munuaisten kautta joko sellaisenaan tai konjugaatteina.

Oraalisen annon jälkeen ibuprofeeni imeytyy osittain jo mahassa ja sen jälkeen täydellisesti ohutsuolessa. Maksametabolian (hydroksylaatio, karboksylaatio) jälkeen farmakologisesti inaktiiviset metaboliitit erittyvät kokonaan, pääosin munuaisten kautta (90 %), mutta myös sappeen.

### Eliminaatio

Erittyminen munuaisten kautta on nopeaa ja täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

### Lineaarisuus/ ei-linearisuus

Ibuprofeenin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) ibuprofeenin kerta-annoksen jälkeen suurenee lineaarisesti (annosalueella 200–800 mg).

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Ibuprofeenin pitoisuudet plasmassa korreloivat sen farmakodynaamisiin vaikutuksiin ja turvallisuusprofiiliin. Laskimoon ja suun kautta annetun ibuprofeenin farmakokinetiikka on stereoselektiivistä.

Laskimoon annetun ja suun kautta annetun ibuprofeenin vaikutusmekanismi ja farmakologia eivät eroa toisistaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on raportoitu vapaan (S)-ibuprofeenin määrän suurenemista, kohonneita (S)-ibuprofeenin AUC-arvoja ja enantiomeeristen AUC (S/R) -arvojen suurenemista terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna.

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysipotilailla ibuprofeenin vapaan fraktion osuus oli noin 3 %, kun se terveillä vapaaehtoisilla oli noin 1 %. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi johtaa ibuprofeenin metaboliittien kumulaatioon. Tämän seikan merkitystä ei tunneta. Metaboliitit voidaan poistaa hemodialyysillä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Kirroottisilla potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin asteikolla 6–10) ja joita hoidettiin raseemisella ibuprofeenilla, puoliintumisaika piteni keskimäärin kaksinkertaiseksi ja enantiomeerien AUC-suhde (S/R) oli merkittävästi pienempi kuin terveillä kontrollihenkilöillä, mikä

viittaa siihen että (R)-ibuprofeenin metabolinen inversio aktiiviseksi (S)-ibuprofeeniksi oli heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ibuprofeenin subkrooninen ja krooninen toksisuus on ilmennyt eläinkokeissa pääasiassa ruuansulatuskanavan vaurioina ja haavaumina. *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa ei ole todettu kliinisesti merkitsevää näyttöä ibuprofeenin mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa ei todettu näyttöä ibuprofeenin karsinogeenisuudesta.

Ibuprofeeni esti ovulaatiota kaneilla ja heikensi implantaatiota eri eläinlajeilla (kani, rotta, hiiri). Rotilla ja kaneilla tehdyissä kokeellisissa tutkimuksissa ibuprofeenin on osoitettu läpäisevän istukan. Emolle toksiset annokset lisäsivät epämuodostumien (kammioväliseinän vikojen) esiintyvyyttä rottien jälkeläisillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-arginiini  
Natriumkloridi  
Suolahappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

24 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ibuprofen B. Braun on pakattu 100 ml:n LDPE-pulloihin, joissa on Twincap-korkki. Pakkauksissa on 10 tai 20 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ibuprofen B. Braun on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä. Ennen antoa liuos on tarkistettava silmämääräisesti sen varmistamiseksi, että liuos on kirkasta ja väritöntä. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

*Postiosoite:*  
34209 Melsungen  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33914

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.4.2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.1.2018