

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Forsium, 400 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 400 mg ibuprofeeni.

INN. *Ibuprofenum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kapsel sisaldab 47,50 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Läbipaistev ovaalne pehme želatiinkapsel, mis sisaldab värvitut kuni kahvatukollast läbipaistvat viskoosset vedelikku. Kapsli kestale on musta värviga trükitud '400'.

Kapsli mõõdud on:

Pikkus: $15,25 \pm 1,0$ mm

Diameeter: $10,00 \pm 0,5$ mm

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nõrga kuni mõõduka valu, näiteks peavalu, auraga või aurata ägeda migreenipeavalu, hambavalu, menstruatsioonivalu ning ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonist põhjustatud palaviku ja valu sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga ≥ 40 kg (12-aastased ja vanemad)

Algannus: 400 mg. Vajadusel võib võtta veel ühe 400 mg annuse. Annustamisintervall tuleb valida sümptomite ja soovitatava maksimaalse ööpäevase annuse alusel. 400 mg annuste vahele peab jääma vähemalt 6 tundi. Ööpäevane annus ei tohi ületada 1200 mg.

Migreenipeavalu raviks üks 400 mg kapsel üksikannusena, vajadusel 400 mg 4...6-tunniste intervallidega. Ööpäevane annus ei tohi ületada 1200 mg.

Lapsed

Ibuprofeen on vastunäidustatud alla 40 kg kehakaaluga noorukitele või alla 12-aastastele lastele. Sümptomite leevendamiseks tuleb kasutada väikseimat toimivat annust lühima võimaliku aja jooksul.

Kui selle ravimi kasutamine migreenipeavalu või palaviku puhul on vajalik kauem kui 3 päeva või valu puhul kauem kui 4 päeva või kui sümptomid süvenevad, tuleb patsiendil pidada nõu arstiga.

Eakad

Annuste kohandamine ei ole vajalik. Võimalike kõrvaltoimete profiili tõttu tuleb eakaid patsiente eriti hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Tundliku maoga patsiendid

Tundliku maoga patsientidel tuleb ibuprofeeni võtta söögi ajal.

Ibuprofeeni võtmine pärast sööki võib pikendada toime alguseni kuluvat aega. Sellisel juhul tohib uue ibuprofeeni annuse võtta lõigus 4.2 („Annustamine“) kirjeldatud juhtudel või pärast nõutava annustamisintervalli möödumist.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3.

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksatalitluse häirega patsientide kohta vt lõik 4.3.

Manustamisviis

Ainult suukaudseks manustamiseks ja lühiajaliseks kasutamiseks. Ibuprofeeni kapslid neelatakse alla tervena koos rohke veega. Kapsleid ei tohi närida.

4.3 Vastunäidustused

Ibuprofeen on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- kellel on varem esinenud atsetüülsalitsüülhappe (ASA) või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) suhtes ülitundlikkusreaktsioone (nt bronhospasm, angioödeem, riniit, urtikaaria või astma);
- aktiivne või varem korduvalt esinenud peptiline haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu episoodi);
- anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon;
- raske maksapuudulikkus, raske neerupuudulikkus või raske südamepuudulikkus (vt lõik 4.4);
- alla 40 kg kehakaaluga noorukid või alla 12-aastased lapsed;
- tserebrovaskulaarne või muu aktiivne verejooks;
- täpsustamata vereloomehäired;
- raske dehüdratsiooniga patsiendid (põhjuseks oksendamine, kõhulahtisus või ebapiisav vedelikutarbimine);
- raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kui kasutada väikseimat efektiivset annust sümptomite kontrolli all hoidmiseks vajaliku lühima aja vältel (vt toimed seedetraktile ja südame-veresoonkonnale).

Ettevaatusega tuleb ibuprofeeni manustada järgmiste seisundite puhul, mis võivad halveneda:

- porfüriini metabolismi kaasasündinud häire (näiteks äge vahelduv porfüüria);
- vere hüübimishäired (ibuprofeen võib pikendada veritsusaega);
- vahetult pärast suuremat operatsiooni;
- süsteemne erütematoosluupus ja sidekoehaiguse segavorm (nt aseptilise meningiidi suurenenud risk) (vt lõik 4.8);
- hüpertensioon ja/või südamekahjustus võimaliku neerufunktsiooni halvenemise tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.8);

- heinapalaviku, ninapolüüptide või krooniliste obstruktiivsete hingamisteede haigustega patsiendid, sest neil on suurem risk allergiliste reaktsioonide tekkeks. Need võivad avalduda astmahoogude (nn analgeetiline astma), Quincke ödeemi või urtikaariana;
- teiste ainete suhtes allergilised patsiendid, sest neil on suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks ka ibuprofeeni kasutades.

Eakad:

MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete, eriti surmaga lõppeda võiva seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni esinemissagedus on eakatel suurem.

Respiratoorsed häired:

Patsientidel, kellel on anamneesis bronhiaalastma või allergilised haigused, võib tekkida bronhospasm.

Teised MSPVA-d:

Ibuprofeeni kasutamist koos teiste MSPVA-dega, sealhulgas tsüklooksügenaas-2 (COX-2) selektiivsete inhibiitoritega, tuleb vältida, sest see suurendab kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 4.5).

Neerud:

Neerukahjustus neerufunktsiooni võimaliku edasise halvenemise tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Üldiselt võib harjumuslik valuvaigistite kasutamine, eriti mitme valuvaigistava toimeaine kooskasutamine, põhjustada püsivat neerukahjustust, millega kaasneb neerupuudulikkuse (analgeetiline nefropaatia) risk. Risk võib suureneda füüsilise pingutuse ja sellega seoses tekkiva soolade ja vedeliku kao korral. Seepärast tuleb seda vältida.

Maks:

Maksatalitluse häire (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Kui seoses ibuprofeeni kasutamisega ilmneb maksafunktsiooni halvenemine, tuleb ravi ibuprofeeniga lõpetada. Pärast ravi lõpetamist tervises seisund tavaliselt normaliseerub. Kohane on aeg-ajalt kontrollida ka vere glükoosisisaldust.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed:

Hüpertensiooni ja/või südamepuudulikkusega patsiendid peavad ravi alustamisega olema ettevaatlikud (pidama nõu arsti või apteekriga), sest seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud vedelikupeetust, hüpertensiooni ja turseid.

Kontrollimatu hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, kindlaks tehtud südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsiente tohib ibuprofeeniga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist. Kardiovaskulaarsete haiguste riskiteguritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tuleb pikaajalist ravi alustada pärast samasugust kaalutlust.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et ibuprofeeni kasutamist, eriti suurtes annustes (2400 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral, võib seostada arteriaalsete trombootiliste juhtumite (nt müokardiinfarkt või insult) riski vähese suurenemisega. Üldiselt ei viita epidemioloogilised uuringud sellele, et väike ibuprofeeni annus (nt ≤ 1200 mg ööpäevas) oleks seotud müokardiinfarkti suurenenud riskiga.

Halvenenud viljakus naistel:

On tõendeid, et tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi inhibeerivad ravimid võivad ovulatsiooni mõjutades halvendada naiste viljakust. See toime möödub pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.6).

Seedetrakt:

MSPVA-sid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on esinenud seedetrakti haigusi (haavandiline koliit, Crohni tõbi), sest need haigused võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

Surmaga lõppeda võivaid seedetrakti verejookse, haavandumist või perforatsioone, koos hoiatavate sümptomite või varem esinenud raskete seedetrakti häiretega (või ilma nendeta), on kirjeldatud kõikide MSPVA-dega, ükskõik millal ravi ajal.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk on kõrgem suuremate MSPVA annuste kasutamisel, patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tuisistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning samuti eakatel. Need patsiendid peavad alustama ravi väikseima olemasoleva annusega.

Nii nendel patsientidel, ja samuti patsientidel, kes vajavad samaaegset ravi väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappega või teiste ravimitega, mis tõenäoliselt suurendavad gastrointestinaalset riski, tuleb mõelda kombinatsioonravile protektiivsete ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) (vt allpool ja lõik 4.5).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mis tahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust), eriti kui need ilmnevad ravi ajal.

Tuleb olla ettevaatlik patsientidega, kes saavad samal ajal ravimeid, mis võivad suurendada haavandumise või verejooksu riski, nt suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid, nagu varfariin, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või antitrombotsütaarsed ravimid, nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui ibuprofeeni saavatel patsientidel tekib seedetrakti verejooks või haavandumine, tuleb ravi katkestada.

Nahareaktsioonid:

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamisega kirjeldatud tõsiseid, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioone, sealhulgas eksfoliatiivset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkerisk paistab patsientidel olevat suurim ravi alguses: enamikul juhtudel on reaktsioon tekkinud ravi esimesel kuul. Esimeste nahalööbe, limaskestast kahjustuste või mis tahes muude ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb ibuprofeeni manustamine katkestada.

Erandjuhtudel võib tuulerõugete viirus esile kutsuda tõsiseid naha ja pehmete kudede nakkuslikke tüsistusi. Siiani ei saa välistada, et MSPVA-d võivad halvendada tuulerõugeviirusest tingitud infektsiooni kulgu. Seetõttu on *varicella* viirusest tingitud infektsiooni korral soovitatav hoiduda ibuprofeeni kasutamisest.

Muud märkused

Väga harva on täheldatud raskeid ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks anafülaktiline šokk). Pärast ibuprofeeni võtmist/manustamist tekkinud ülitundlikkusreaktsiooni esimeste nähtude ilmnemisel tuleb ravi lõpetada. Meditsiinipersonalil tuleb alustada sümptomitele vastavat ravi.

Ibuprofeen võib maskeerida infektsiooni nähtusid või sümptomeid (palavik, valu ja turse).

Ibuprofeen võib ajutiselt pärssida vereliistakute funktsiooni (trombotsüütide agregatsioon). Seepärast on soovitatav hüübimishäiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Ibuprofeeni pikaajalisel manustamisel on vaja regulaarselt kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni näitajaid ning ka verepilti.

Igasuguse valuvaigisti pikaajaline kasutamine peavalude leevendamiseks võib muuta peavalud tõsisemaks. Kui selline olukord on tekkinud või kahtlustatakse sellise olukorra kujunemist, tuleb pöörduda arsti poole ja ravi katkestada. Ravimite liigkasutamisest tingitud peavalu (tagasilöögipeavalu; *medication overuse headache*, MOH) diagnoosi tuleb kahtlustada patsientidel, kellel esinevad sagedased või igapäevased peavalud, vaatamata peavaluravimite regulaarsele kasutamisele (või selle tõttu). Tagasilöögipeavalu raviks ei tohi ravimi annust suurendada.

Olemasoleva autoimmuunhaigusega (nt süsteemne erütematoosluupus, sidekoehaiguse segavorm) patsientidel on ravi ajal ibuprofeeniga kirjeldatud juhtusid, kui esinevad aseptilise meningiidi sümptomid, nagu kaela jäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või desorienteeritus.

Alkoholi tarvitamist tuleb vältida, sest see võib tugevdada MSPVA-de kõrvaltoimeid, eriti toimeid seedetraktile või kesknärvisüsteemile.

Ibuprofeeni tarvitavad patsiendid peavad arstile teatama seedetrakti haavandumisele või veritsemisele viitavatest nähtudest ja sümptomitest, hägunenud nägemisest või teistest silmadega seotud sümptomitest, nahalööbest, kehakaalu tõusust või tursest.

Kui tekivad nägemisprobleemid, hägune nägemine, skotoomid või värvustaju häired, tuleb ravi katkestada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vältida tuleb ibuprofeeni kasutamist koos järgmiste ravimitega:

ASA (väike annus): välja arvatud juhul, kui väikese ASA annuse (mitte üle 75 mg ööpäevas) on määranud arst, sest see võib suurendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 4.4).

Uuringuandmed lubavad oletada, et ibuprofeen, manustatuna koos väikese atsetüülsalitsüülhappe annusega, võib pärssida selle toimet trombotsüütide agregatsioonile. Kuid nende andmete piiratus ja *ex vivo* andmete tõlgendamise ebakindlus kliinilistes olukordades tähendab, et ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ei saa teha kindlaid järeldusi. Tõenäoliselt ei ole aeg-ajalt ibuprofeeni kasutamise korral kliiniliselt olulist toimet (vt lõik 5.1).

Teised MSPVA-d, sealhulgas salitsülaadid ja tsüklooksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid: vältida kahe või enama MSPVA kasutamist samal ajal, sest see võib sünergistliku efekti tõttu suurendada seedetrakti haavandite ja verejooksu tekkeriski (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid: MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, nt varfariini toimet (vt lõik 4.4).

Diureetikumid, AKE inhibiitorid, beetaretseptorite blokaatorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid:

MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide ja muude antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnedel halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud patsiendid või eakad halvenenud neerufunktsiooniga patsiendid) võib AKE inhibiitorite, beetaretseptorite blokaatorite või angiotensiin II antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibeerivate ravimite koosmanustamine põhjustada edasist neerufunktsiooni halvenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud. Tuleb mõelda neerufunktsiooni jälgimisele pärast samaaegse ravi alustamist ja hiljem perioodiliselt.

Kaaliumi säästvad diureetikumid: ibuprofeeni ja kaaliumi säästvate diureetikumide samaaegne manustamine võib põhjustada hüperkaleemiat (soovitav on seerumi kaaliumisisalduse kontrollimine).

Kortikosteroidid: suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks, eriti seedetraktis (seedetrakti haavand või verejooks (vt lõik 4.4)).

Trombotsüütide agregatsiooni pärssijad ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d): suurenenud risk seedetrakti verejooksude tekkeks (vt lõik 4.4).

Digoksiin: MSPVA-d võivad süvendada südamepuudulikkust, aeglustada GFRi ja suurendada digoksiinisisaldust plasmas. Seerumi digoksiinisisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 4 päeva) reeglina vajalik.

Fenütoiin: ibuprofeeni kasutamine koos fenütoiini sisaldavate ravimitega võib suurendada fenütoiinisaldust seerumis. Seerumi fenütoiinisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 4 päeva) reeglina vajalik.

Liitium: on tõendeid, et liitiumisisaldus plasmas võib suurened. Seerumi liitiumisisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 4 päeva) reeglina vajalik.

Metotreksaat: ibuprofeeni manustamine 24 tunni jooksul enne või pärast metotreksaadi manustamist võib suurendada metotreksaadi kontsentratsiooni ja selle toksilist toimet.

Tsüklosporiin: manustades tsüklosporiini koos teatud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega, on suurem risk tsüklosporiinist tingitud neerukahjustuste tekkeks. Seda toimet ei saa välistada ka tsüklosporiini kasutamisel koos ibuprofeeniga.

Mifepriстон: MSPVA-sid ei tohi kasutada 8...12 päeva pärast mifepristoni manustamist, sest MSPVA-d võivad mifepristoni toimet nõrgendada.

Sulfiinpürasoon: sulfiinpüraooni sisaldavad ravimid võivad pikendada ibuprofeeni eritumise aega.

Probenetsiid: probenetsiidi sisaldavad ravimid võivad aeglustada MSPVA-de kliirensit ja suurendada nende kontsentratsiooni seerumis.

Takroliimus: MSPVA-de manustamisel koos takroliimusega on võimalik suurem nefrotoksilisuse risk.

Zidovudiin: MSPVA-de manustamisel koos zidovudiiniga on võimalik suurem hematoloogilise toksilisuse risk. 1...2 nädalat pärast kooskasutamise alustamist on soovitatav kontrollida verepilti. On tõendeid hemartroosi ja hematoomi riski suurenemisest HIV(+) hemofiiliahaigetel, keda ravitakse samal ajal zidovudiini ja ibuprofeeniga.

Sulfonüüluuread: MSPVA-d võivad sulfonüüluureate hü poglükeemilist toimet kas tugevdada või nõrgendada. Nende ravimite üheaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Kinoloonantibiootikumid: loomkatsete andmed viitavad sellele, et MSPVA-d võivad suurendada kinoloonantibiootikumidega seotud krampide riski. MSPVA-sid ja kinoloone võtvatel patsientidel võib esineda suurem risk krampide tekkimiseks.

Alkohol, bisfosfonaadid, okspentifülliin (pentoksifülliin) ja sulfiinpürasoon: võivad võimendada gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid ja suurendada verejooksu või haavandi tekkeriski.

Baklofeen: baklofeeni toksilisus suureneb.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib ohustada rasedust ja/või loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et varajases raseduse staadiumis kasutatud prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad suurendada raseduse katkemise ning südame malformatsioonide ja gastroskiisi riski. Arvatakse, et risk suureneb annuse suurenedes ja ravi pikenedes.

Loomadel on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamine põhjustanud tiinuse katkemise suurenenud riski implantatsiooni eel ja selle järel, samuti loote/embrüo hukkumist. Peale selle on teatatud suurenenud riskist erinevate väärarendite tekkeks, sealhulgas kardiovaskulaarsed väärarendid, kui prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid manustatakse loomadele organogeneesi perioodil.

Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi ibuprofeeni kasutada, kui selleks puudub ilmne vajadus. Kui naine kasutab ibuprofeeni rasestuda proovides või raseduse esimesel ja teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ning ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (koos arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalhüpertensiooni kujunemisega);
- renaalset düsfunktsiooni, mis võib viia neerupuudulikkuse ja oligohüdramnioni tekkele.

raseduse lõpus emal ja vastsündinul:

- võimalikku veritsusaja pikenemist agregatsioonivastase toime tõttu, mis võib ilmned ka väga väikeste annuste puhul;
- emakakontraktsioonide pärssumist, mis võib viia sünnituse edasilükkumise või pikenemiseni.

Sellest tulenevalt on ibuprofeen raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Ibuprofeen ja selle metaboliidid võivad väikestes kogustes erituda rinnapiima. Seni ei ole teada kahjulikke toimeid imikule. Seega võib imetamise ajal ibuprofeeni soovitatavas annuses kasutada valu ja palaviku lühiajaliseks raviks. Pikaajalise kasutamise ohutust ei ole kindlaks tehtud.

Fertiilsus

On tõendeid, et tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi inhibeerivad ravimid võivad ovulatsiooni mõjutades halvendada naiste viljakust. See toime möödub pärast ravi lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ibuprofeen ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski, et suurte annuste puhul võivad esineda sellised kõrvaltoimed, nagu väsimus, unisus, peapööritus ja nägemishäired (aeg-ajalt), võib üksikutel juhtudel autojuhtimise või masinate käsitlemise võime olla halvenenud. Neid toimeid võimendab alkoholi samaaegne tarvitamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ibuprofeenihappe kasutamisel on registreeritud nimetatud võimalikud kõrvaltoimed.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad tekkida peptilised haavandid, perforatsioonid või seedetrakti verejooks, mis, eeskätt eakatel patsientidel, võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Manustamise järel on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, kõhupuhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroojast, verioksest, haavandilisest stomatiidist ja Crohni tõve ning haavandilise koliidi ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

Kõrvaltoimed on enamasti annusest sõltuvad ja indiviiditi erinevad. Annuse suurusest ja ravi kestusest sõltub eriti seedetrakti verejooksu tekkerisk. Teised teadaolevad riskitegurid, vt lõik 4.4.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et ibuprofeeni kasutamist, eriti suurtes annustes (2400 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral, võib seostada arteriaalsete trombootiliste juhtumite (nt müokardiinfarkt või insult) riski vähese suurenemisega (vt lõik 4.4). Seoses MSPVA-raviga on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

Mõned allpool nimetatud kõrvaltoimed esinevad harvem, kui maksimaalne ööpäevane annus on 1200 mg, võrreldes reumapatsientidel suurte annustega tehtava raviga.

Kõrvaltoimete esinemist hinnatakse tavaliselt järgmiste sageduste alusel:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv ($< 1/10\ 000$)
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust allpool.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: vereloomehäired (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, agranulotsütoos).#

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu urtikaaria, sügelus, purpura ja eksanteem, aga ka astmahood (mõnikord koos hüpotensiooniga) (vt lõik 4.4).

Harv: süsteemne erütematoosluupus.

Väga harv: rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Sümptomid võivad olla näo turse, keele turse, sisemine kõriturse koos hingamisteede ahenemisega, düspnoe, tahhükardia, vererõhu langus kuni eluohtliku šoki tekkeni (vt lõik 4.4). Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega kaasnev infektsiooniga seotud põletike ägenemine (nt nekrotiseeriva fastsiidi teke). #

Psühhiaatrilised häired

Harv: depressioon, segasus, hallutsinatsioonid, psühhootilised reaktsioonid.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu (vt lõik 4.4), unisus, peapööritus, väsimus, agiteeritus, pearinglus, unetus, ärrituvus.

Väga harv: aseptiline meningiit. #

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäired. #

Harv: toksiline amblüoopia.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus.

Südame häired

Väga harv: palpitatsioonid, südamepuudulikkus (vt lõik 4.4), müokardiinfarkt, äge kopsuturse, ödeem (vt lõik 4.4).

Vaskulaarsed häired

Väga harv: arteriaalne hüpertensioon (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: riniit, bronhospasm.

Seedetrakti häired

Väga sage: seedetrakti häired, nagu kõrvetised, düspepsia, kõhuvalu ja iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus, kõhulahtisus, kõhukinnisus.

Sage: seedetrakti haavandid, mõnikord koos verejooksu ja perforatsiooniga (vt lõik 4.4), varjatud verekaotus, mis võib põhjustada aneemiat, veriroe, veriokse, haavandiline stomatiit, koliit, põletikulise soolehaiguse ägenemine, käärsoole divertikuli tüsistused (perforatsioon, fistul).

Aeg-ajalt: gastriit.

Väga harv: ösofagiit, pankreatiit, soole striktuurid.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: maksatalitluse häire, maksakahjustus (eriti pikaajalisel kasutamisel), maksapuudulikkus, äge hepatiit, ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: valgustundlikkus.

Väga harv: rasked nahareaktsioonid (mitmekujuline erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, bulloossed nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, alopeetsia, nekrotiseeriv fastsiit (vt lõik 4.4)). *Varicella* infektsioonide ajal võivad tekkida rasked nahainfektsioonid koos pehmete kudede tüsistustega.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: ödeemi teke, eriti patsientidel, kellel on arteriaalne hüpertensioon või neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, mis võib olla seotud neerupuudulikkusega. #

Harv: neeru papillaarne kroos. #

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Väga harv: menstruatsioonihäired.

Uuringud

Harv: vere jääklämmastiku, seerumi transaminaaside ja leelisfosfataasi sisalduse suurenemine, hemoglobiini ja hematokriti väärtuste vähenemine, trombotsüütide agregatsiooni pärssimine, pikenenud veritsusaeg, seerumi kaltsiumisisalduse vähenemine, kusihappesisalduse suurenemine seerumis.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Esimesed sümptomid või nähud võivad olla palavik, kurguvalu, pindmised suuhaavandid, gripilaadsed sümptomid, tugev väsimus, nina- ja nahaverejooksud. Need vererakkude häired võivad tekkida eelkõige pärast pikaajalist suurte annuste kasutamist. Pikaajalise ravi korral tuleb regulaarselt kontrollida verepilti (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi häired

Need võivad olla seotud MSPVA-de toimemehhanismiga. Kui ibuprofeeni kasutamise ajal tekivad või ägenevad infektsiooni sümptomid, tuleb patsientidel kohe arsti poole pöörduda. Tuleb uurida, kas on näidustust infektsioonivastaseks raviks / antibiootikumraviks.

Närvisüsteemi häired

Ravi ajal ibuprofeeniga on täheldatud aseptilise meningiidi sümptomeid, nagu kaela jäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või teadvuse hägunemine. Autoimmuunsete kollageenhaigustega (SEL, sidekoehaiguse segavorm) patsientidel paistab olevat selleks eelsoodumus.

Silma kahjustused

On täheldatud pöörduvaid silmakahjustusi, nagu toksiline amblüopia, hägunenud nägemine ja muutused värvustajus. Selliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi ibuprofeeniga lõpetada.

Neerude ja kuseteede häired

Neerufunktsioon võib erineval määral halveneda, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Neerufunktsiooni järsku halvenemist võib samuti seostada üldise ülitundlikkusreaktsiooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lastel võib sümptomeid põhjustada üle 400 mg/kg annuse sissevõtmine. Täiskasvanutel ei ole annusest sõltuv toime nii selgelt väljendunud. Poolväärtusaeg üleannustamise korral on 1,5...3 tundi.

Sümptomid

Enamikul kliiniliselt olulistes kogustes MSPVA-sid võtnud patsientidel tekib ainult iiveldus, oksendamine, valu mao piirkonnas või harvem kõhulahtisus. Võimalikud on ka tinnitus, peavalu ja seedetrakti verejooks. Tõsisema mürgistuse korral tekib toksiline toime kesknärvisüsteemile, mis avaldub pearingluse, unisuse, vahel erutatuse ja desorienteerituse, teadvusekaotuse (lastel esineb ka müokloonilisi krampe) või koomana. Vahel tekivad patsientidel krambihood. Tõsise mürgistuse korral võib tekkida metaboolne atsidoos ja võib pikeneda protrombiini aeg / INR, arvatavasti ringlevate hüübimisfaktorite toime takistamise tõttu. Tekkida võivad äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus. Astmaatikutel on võimalik astma ägenemine. Veel on võimalik hüpotensiooni, respiratoorse depressiooni ja tsüanoosi teke.

Üleannustamise ravi

Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Selle hulka peab kuuluma hingamisteede avatuna hoidmine ning südame töö ja eluliste näitajate jälgimine kuni nende stabiliseerumiseni. Maoloputus või aktiivsõe suukaudne manustamine on näidustatud juhul, kui ibuprofeeni manustamisest on möödas kuni üks tund või kui ravimit on sisse võetud üle 400 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Kui ibuprofeen on juba imendunud, tuleb selle uriiniga eritumise soodustamiseks manustada leeliselisi aineid. Kui krampe on sageli või on krambihood pikad, tuleb intravenoosselt manustada diasepaami või lorasepaami. Astma puhul tuleb manustada bronhodilataatoreid. Spetsiifilist antidooti ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, propioonhappe derivaadid,

ATC-kood: M01AE01

Toimemehhanism

Ibuprofeenlüsüin on propioonhappe derivaadi ibuprofeeni lüsüinsool. Ibuprofeen on mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA). Konventsionaalsetes loomkatsetes kasutatud põletikumudelites on leidnud tõendust, et see toimib prostaglandiinide sünteesi pärssimise kaudu. Inimestel vähendab ibuprofeen põletikuga seotud valu, turset ja palavikku. Lisaks on ibuprofeenil pöörduv inhibeeriv toime ADP ja kollageeni esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile.

Pärast suukaudset manustamist laguneb ibuprofeenlüsüin ibuprofeenhappeks ja lüsüiniks. Lüsüinil ei ole teadaolevat farmakoloogilist toimet. Ibuprofeenlüsüini farmakoloogilised omadused on seega samasugused kui ibuprofeenhappel.

Uuringuandmed lubavad oletada, et ibuprofeen, manustatuna koos väikese atsetüülsalitsüülhappe annusega, võib pärssida selle toimet trombotsüütide agregatsioonile. Ühes uuringus, mille käigus manustati ühekordne 400 mg annus ibuprofeeni 8 tunni jooksul enne või 30 minutit pärast toimeainet kiiresti vabastava atsetüülsalitsüülhappe annust (81 mg), täheldati atsetüülsalitsüülhappe nõrgenenud toimet tromboksaani moodustumisele või trombotsüütide agregatsioonile. Kuid nende andmete piiratus ja *ex vivo* andmete tõlgendamise ebakindlus kliinilistes olukordades tähendab, et ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ei saa teha kindlaid järeldusi. Tõenäoliselt ei ole aeg-ajalt ibuprofeeni kasutamise korral kliiniliselt olulist toimet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enamik pärast ibuprofeenhappe manustamist saadud farmakokineetilisi andmeid kehtivad ka ibuprofeenlüsüini kohta.

Suukaudsel manustamisel imendub ibuprofeen osaliselt maos ja seejärel täielikult peensooles.

Pärast maksas metaboliseerimist (hüdrosüleerimine, karboksüleerimine) eritatakse farmakoloogiliselt inaktiivsed metaboliidid täielikult, peamiselt neerude kaudu (90%), aga ka sapiga. Eritumise poolväärtusaeg tervetel ning maksa- ja neeruhaigustega isikutel on 1,8...3,5 tundi, seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 99%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1..2 tundi pärast ibuprofeenhappe normaalkiirusel toimeainet vabastava ravimvormi suukaudset manustamist. Siiski imendub ibuprofeen seedetraktist kiiremini pärast ibuprofeenlusiini kapslite suukaudset manustamist.

Eakatel ei ole täheldatud mingit spetsiifilist erinevust farmakokineetilises profiilis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldati ibuprofeeni subkroonilise ja kroonilise toksilisuse puhul peamiselt seedetrakti kahjustusi ja haavandeid. *In vitro* ja *in vivo* uuringud ei andnud kliiniliselt olulisi tõendeid ibuprofeeni mutageense potentsiaali kohta. Rottidel ja hiirtel tehtud uuringutes ei leitud tõendeid ibuprofeeni kantserogeense toime kohta. Ibuprofeen põhjustas küülikutel ovulatsiooni pärssumist, samuti takistas erinevatel loomaliikidel (küülik, rott, hiir) munaraku implantatsiooni. Eksperimentaaluurinud on näidanud, et ibuprofeen läbib platsentat. Emale toksiliste annuste puhul täheldati väärendite (nt vatsakeste vaheseina defektid) esinemissageduse suurenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Polüetüleenglükool 400 (E 1521),
Sorbitanmonooleaat (E 494),
Povidoon K-30,
Kaaliumhüdrokksiid (E 525),
Puhastatud vesi.

Kapsli kest:

Želatiin (E 441),
Polüetüleenglükool 400 (E 1521),
Sorbitool (E 420),
Puhastatud vesi,
Triglütseriidid, keskmise ahelaga.

Kapsli pealetükk:

Šellak,
Must raudoksiid (E 172),
Propüleenglükool,
Ammoniumhüdrokksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVdC/alumiiniumist blistrid on pakendatud kartongkarpi.

Blisterpakendis on 10, 12, 20, 24, 30, 48 või 50 Forsiumi kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lāti

Tel: +371 67083205

Faks: +371 67083505

E-post: grindeks@grindeks.lv

8. MÜÜGILOA NUMBER

849514

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.09.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2019