

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febrilek 200 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg ibuprofeeni ja 30 mg pseudoefedriinvesinikkloriidi.

INN. *Ibuprofenum, pseudoephedrine.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 19,2 mg naatriumkroskarmelloosi, mis vastab 1,83 mg naatriumile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid. Läbimõõt: ligikaudu 11 mm, kõrgus: ligikaudu 5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägedast rinosinusiidist, mis võib olla viiruslik, põhjustatud ninakinnisuse, peavalu ja/või palaviku sümptomaatiline ravi.

Ravim on näidustatud täiskasvanutele ja noorukitele alates 15 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja 15-aastased ning vanemad noorukid

Üks tablett (vastab 200 mg ibuprofeenile ja 30 mg pseudoefedriinvesinikkloriidile) iga 6 tunni järel vajaduse järgi.

Tugevamate sümptomite korral kaks tabletti (vastab 400 mg ibuprofeenile ja 60 mg pseudoefedriinvesinikkloriidile) iga 6 tunni järel vajaduse järgi, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni, mis on kuus tabletti (vastab 1200 mg ibuprofeenile ja 180 mg pseudoefedriinvesinikkloriidile).

Maksimaalset ööpäevast annust kuus tabletti (vastab 1200 mg ibuprofeenile ja 180 mg pseudoefedriinvesinikkloriidile) ei tohi ületada.

Lühiajaliseks kasutamiseks.

Sümptomite halvenemisel peab patsient pöörduma arsti poole. Maksimaalne ravi kestus on 4 päeva täiskasvanutel ning 3 päeva 15-aastastel ja vanematel noorukitel.

Olukordades, kus sümptomiteks on peamiselt kas valu/palavik või ninakinnisus, tuleb eelistada ühte toimeainet sisaldavat ravimit.

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kui kasutada väikseimat efektiivset annust sümptomite kontrolli all hoidmiseks vajaliku lühima aja vältel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Febrilek on vastunäidustatud alla 15-aastastele lastele (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt ilma närimata koos suure klaasi veega, eelistatavalt söögi ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ibuprofeeni, pseudoefedriinvesinikkloriidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Patsiendid vanuses alla 15 aasta.
- Rasedad raseduse kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.6).
- Imetavad emad (vt lõik 4.6).
- Patsiendid, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone (nt bronhospasm, astma, riniit, angioödeem või urtikaaria) atsetüülsalitsüülhappele või teistele mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele (MSPVA-d).
- Anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- Äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam tõestatud haavandumise või verejooksu episoodi).
- Tserebrovaskulaarne või muu verejooks.
- Selgitamata põhjusega hemopoeetilised kõrvalekalded.
- Raske maksapuudulikkus.
- Raske neerupuudulikkus.
- Raske südamepuudulikkus.
- Rasked kardiovaskulaarsed häired, südamehaigus (südame isheemiatõbi, hüpertensioon, stenokardia), tahhükardia, hüpertüreoidism, diabeet, feokromotsütoom.
- Anamneesis insult või insuldi riskitegurite olemasolu (pseudoefedriinvesinikkloriidi alfa-sümpatomimeetilise aktiivsuse tõttu).
- Suletudnurgaga glaukoomi risk.
- Ureetra-prostata häiretega seotud kusepeetuse risk.
- Anamneesis müokardiinfarkt.
- Anamneesis krampihood.
- Süsteemne erütematoosne luupus.
- Nasaalsete dekongestantidena kasutatavate teiste vasokonstriktivsete ravimite, sõltumata sellest, kas neid manustatakse suu või nina kaudu (nt fenüülpropanoolamiin, fenüülefriin ja efedriin) ja metüülfenidaadi samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).
- Mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI-d) (iproniasiid) samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5) või monoamiini oksüdaasi inhibiitorite kasutamine viimase kahe nädala jooksul.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vältida tuleb Febrilek'i kasutamist koos teiste MSPVA-dega, sealhulgas tsüklooksügenaas (COX)-2 selektiivsete inhibiitoritega.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kui kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja kestel, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt „Seedetrakti toimed” ja „Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed” allpool).

Kui sümptomid püsivad kauem kui ravi maksimaalne soovitatav kestus selle ravimiga (neli päeva täiskasvanute ja kolm päeva noorukite jaoks), tuleb võetud meetmed üle vaadata, eriti antibiootilise ravi võimalik kasu.

Äge rinosinusiit, mis võib olla viiruslik, on määratletud mõõduka intensiivsusega bilateraalsed rinoloogilised sümptomid, mille hulgas domineerib ninakinnisus koos tugeva või mädase rinorröaga, mis esineb epideemilises kontekstis. Rinorröa esinemine mädasena on tavaline ega vasta süstemaatiliselt bakteriaalsele superinfektsioonile.

Ninakõrvalurgete valu haiguse esimestel päevadel on seotud siinuste limaskestast kongestiooniga (äge kongestiivne rinosinusiit) ja möödub kõige sagedamini iseenesest.

Ägeda bakteriaalse sinusiidi korral on õigustatud antibiootikumravi.

Erihoiatused seoses pseudoefedriinvesinikkloriidiga

- Rangelt tuleb kinni pidada annustest, soovitatavast maksimaalsest ravi kestusest (neli päeva täiskasvanutel ja kolm päeva noorukitel) ja vastunäidustustest (vt lõik 4.8).
- Patsiente tuleb teavitada, et ravi tuleb katkestada, kui neil tekib hüpertensioon, tahhükardia, palpitatsioonid, südame rütmihäired, iiveldus või ükskõik millised neuroloogilised nähud, nagu peavalu tekkimine või tugevnemine.

Enne selle ravimi kasutamist peavad patsiendid pöörduma oma arsti poole, kui neil esineb:

- hüpertensioon, südamehaigus, hüpertüreoidism, psühhoos või diabeet;
- samaaegne migreeniravimite, eriti tungaltera alkaloididest vasokonstriktorite manustamine (pseudoefedriini alfa-sümpatomimeetilise aktiivsuse tõttu);
- segatüüpi sidekoehaigus – suurenenud aseptilise meningiidi risk (vt lõik 4.8);
- neuroloogilised sümptomid, nagu krambihood, hallutsinatsioonid, käitumuslikud häired, agiteeritus ja unetus. Neid sümptomeid on kirjeldatud pärast vasokonstriktorite süsteemset manustamist, eriti febrilsete episoodide ajal või pärast üleannustamist. Nendest sümptomitest on sagedamini teatatud lastel.

Seepärast on soovitatav:

- vältida Febrilek'i manustamist kombinatsioonis ravimitega, mis võivad langetada epileptogeenset läve, nagu terpeeni derivaadid, klobutinool, atropiini-taolised ained ja lokaalanesteetikumid, või kui anamneesis on krambihood;
- kõigil juhtudel rangelt kinni pidada soovitatavatest annustest ja teavitada patsiente üleannustamise riskidest, kui Febrilek'i võetakse koos teiste ravimitega, mis sisaldavad vasokonstriktoreid.

Uretra-prostata häiretega patsientidel on suurem soodumus sümptomite, nagu düsuuria ja kusepeetus, tekkimiseks.

Eakad patsiendid võivad olla tundlikumad kesknärvisüsteemi (KNS) toimete suhtes.

Isheemiline koliit

Mõnel juhul on pseudoefedriini kasutamisel teatatud isheemilise koliidi tekkest. Järsku algava kõhuvalu, rektaalse veritsuse või teiste isheemilise koliidi sümptomite tekkimisel tuleb pseudoefedriini kasutamine lõpetada ja otsida meditsiinilist abi.

Ettevaatusabinõud pseudoefedriinvesinikkloriidi kasutamisel

- Patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon, mille käigus kasutatakse lenduvaid halogeenitud anesteetikume, soovitakse katkestada ravi Febrilek'iga mitu päeva enne operatsiooni, arvestades ägeda hüpertensiooni riski (vt lõik 4.5).
- Sportlasi tuleb teavitada, et ravi pseudoefedriinvesinikkloriidiga võib anda dopingukontrollis positiivse tulemuse.

Mõju seroloogilistele testidele

Pseudoefedriinil on potentsiaal vähendada iobenguaan i-131 haaramist neuroendokriinsetes kasvajates, seega võib see segada stsintigraafiat.

Erihoiatused seoses ibuprofeeniga

Patsientidel, kellel on või on varem esinenud bronhiaalastma või allergilised haigused, võib tekkida bronhospasm. Ravimit ei tohi võtta astma esinemisel ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kellel esineb astma, mis on seotud kroonilise riniidi, kroonilise sinusiidi ja/või ninapolüpoosiga, esineb suurem allergiliste reaktsioonide risk atsetüülsalitsüülhappe ja/või MSPVA-de võtmisel. Febrilek'i manustamine võib põhjustada ägeda astmahoo, eriti mõnedel patsientidel, kes on allergilised atsetüülsalitsüülhappe või mõne MSPVA suhtes (vt lõik 4.3).

Ükskõik millist tüüpi valuvaigistite pikaajaline kasutamine peavalude korral võib muuta peavalud tugevamaks. Sellise olukorra esinemisel või kahtlusel tuleb pöörduda arsti poole ja ravi katkestada. Ravimite liigkasutamisest tingitud peavalu (tagasilöögipeavalu; *medication overuse headache*, MOH) tuleb kahtlustada patsientidel, kellel esinevad sagedad või igapäevased peavalud vaatamata peavaluravimite regulaarsele kasutamisele (või selle tõttu).

Vere hüübimishäirete esinemisel tuleb enne selle ravimi kasutamist konsulteerida oma arstiga.

Seedetrakti toimed

Kõigi MSPVA-de kasutamisel on teatatud surmaga lõppeda võivatest seedetrakti verejooksudest, haavandumistest või perforatsioonidest, mis võivad tekkida ükskõik millal ravi ajal nii koos hoiatavate sümptomitega või anamneesis olevate seedetrakti sündmustega kui ka ilma nendeta.

Surmaga lõppeda võiva seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk on suurem MSPVA-de annuste suurenedes, patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), samuti eakatel. Need patsiendid peavad alustama ravi väikseima olemasoleva annusega. Neil patsientidel tuleb kaaluda kombineeritud ravi protektiivsete ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid), samuti patsientidel, kes võtavad samal ajal väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis tõenäoliselt suurendavad seedetrakti riski (vt allpool ja lõik 4.5).

Patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti toksilisus, eriti eakad patsiendid, peavad teatama kõigist ebatavalistest seedetrakti sümptomitest (eriti seedetrakti verejooksust), eriti ravi algul.

Eriline ettevaatus on vajalik patsientidel, kes saavad samal ajal ravimeid mis suurendavad haavandi või verejooksu riski, näiteks suukaudseid kortikosteroide, antikoagulante (nt varfariin), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) või trombotsüütidevastaseid aineid, nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Ravi Febrilek'iga tuleb katkestada kohe, kui tekib seedetrakti verejooks või haavandumine. MSPVA-sid tuleb seedetrakti haiguse (haavandiline koliit, Crohni tõbi) anamneesiga patsientidele manustada ettevaatlikult, sest nende seisund võib halveneda (vt lõik 4.8).

Alkoholi ja MSPVA-de samaaegsel tarvitamisel võib toimeainega seotud kõrvaltoimete, eriti seedetrakti või kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemine sagedana.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Pseudoefedriinvesinikkloriidi komponendi tõttu on vastunäidustatud järgmised seisundid (vt lõik 4.3): rasked kardiovaskulaarsed häired, südame isheemiatõbi (südamehaigus, hüpertensioon, stenokardia), tahhükardia, hüpertüreoidism, diabeet, feokromotsütoom, anamneesis insult või insuldi riskitegurite olemasolu, anamneesis müokardiinfarkt.

Kliinilised uuringud viitavad, et ibuprofeeni kasutamine, eeskätt suurtes annustes (2400 mg ööpäevas), võib olla seotud arteriaalsete trombootiliste sündmuste (nt müokardiinfarkt või insult) riski vähese suurenemisega. Üldiselt ei viita epidemioloogilised uuringud sellele, et väikeses annuses ibuprofeen (nt ≤ 1200 mg ööpäevas) oleks seotud arteriaalsete trombootiliste sündmuste suurenenud riskiga.

Ravile allumatu hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse (NYHA II...III), kindlaks tehtud südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsiente tohib ibuprofeeniga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist ja vältida tuleb suuri annuseid (2400 mg ööpäevas).

Samuti tuleb hoolikalt kaaluda enne pikaajalise ravi alustamist kardiovaskulaarsete sündmuste riskiteguritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel, eriti kui on vajalikud ibuprofeeni suured annused (2400 mg ööpäevas).

Rasked nahareaktsioonid

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamisega teatatud tõsistest, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sealhulgas eksfoliatiivsest dermatiidist, Stevensi-Johnsoni sündroomist ja epidermise toksilisest nekrolüüsist (vt lõik 4.8). Näib, et nende reaktsioonide suurim risk esineb patsientidel juba ravi alguses. Enamikul juhtudest tekib reaktsioon esimese ravikuu jooksul. Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või muude ülitundlikkuse nähtude ilmnemisel tuleb Febrilek'i kasutamine katkestada.

Pseudoefedriini ja ibuprofeeni sisaldavate ravimite kasutamisel võivad tekkida rasked nahareaktsioonid, nt äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos. See äge pustulaarne lööve võib tekkida esimese kahe ravipäeva jooksul, koos palaviku ja arvukate väikeste, enamasti mittefollikulaarsete pustulitega, mis tekivad laiaulatuslikul ödematoosel erüteemil ning paiknevad peamiselt nahavoltides, kehatüvel ja ülajäsemetel. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui täheldatakse vastavaid nähte ja sümptomeid, nt pürekasiat, erüteemi või arvukalt väikeseid pustuleid, tuleb Febrilek'i manustamine lõpetada ja rakendada vajadusel asjakohaseid meetmeid.

Ettevaatusabinõud ibuprofeeni kasutamisel

- Eakad: ibuprofeeni farmakokineetika ei muutu koos vanusega, annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Siiski tuleb eakaid patsiente hoolikalt jälgida, sest neil esinevad sagedamini MSPVA-dega seotud kõrvaltoimed, eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võivad olla fataalsed.
- Ettevaatus ja spetsiaalne jälgimine on vajalikud ibuprofeeni manustamisel seedetrakti haiguse (nagu peptiline haavand, hiaatushernia või seedetrakti verejooks) anamneesiga patsientidele.
- Ravi alguses on vajalik uriinierituse ja neerutalitluse hoolikas jälgimine südamepuudulikkusega patsientidel, kroonilise neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel, diureetikume võtvatel patsientidel, suure operatsiooni tõttu hüповoleemilistel patsientidel ja eriti eakatel patsientidel. Dehüdreeritud noorukitel esineb neerukahjustuse risk.
- Kui ravi käigus tekivad nägemishäired, tuleb teha täielik oftalmoloogiline läbivaatus.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pseudoefedriini kombinatsioon	Võimalik reaktsioon
Mitteselektiivsed MAOI-d (iproniasiid)	Paroksüsmaalne hüpertensioon ja hüpertermia, mis võib olla fataalne. MAOI-de toime pika kestuse tõttu võib see koostoime tekkida kuni 15 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist MAOI-dega.
Teised otsese toimega suu või nina kaudu manustatavad sümpatomimeetikumid või vasokonstriktorid, alfa-sümpatomimeetilised ravimid, fenüülpropanoolamiin, fenüülefriin, efedriin, metüülfenidaat	Vasokonstriksiooni ja/või hüpertensiivsete kriiside risk.
Monoamiini oksüdaasi A pöörduvad inhibiitorid, linesoliid, dopaminergilised tungaltera alkaloidid, vasokonstriktiivsed tungaltera alkaloidid	Vasokonstriksiooni ja/või hüpertensiivsete kriiside risk.
Lenduvad halogeenitud anesteetikumid	Perioperatiivne äge hüpertensioon. Plaanilise operatsiooni korral katkestage ravi Febrilek'iga mitu päeva varem.
Guanetidiin, reserpiin ja metüüldopa	Pseudoefedriini toime võib nõrgeneda.
Tritsüklilised antidepressandid	Pseudoefedriini toime võib nõrgeneda või tugevneda.
Digitaalis, kinidiin või tritsüklilised antidepressandid	Arütmia sageduse suurenemine.

Ibuprofeeni samaaegne kasutamine	Võimalik reaktsioon
Teised MSPVA-d, sealhulgas salitsülaadid ja COX-2 selektiivsed inhibiitorid	Mitme MSPVA koosmanustamine võib sünergilise toime tõttu suurendada seedetrakti haavandite ja verejooksu riski. Seetõttu tuleb vältida ibuprofeeni samaaegset kasutamist koos muude MSPVA-dega (vt lõik 4.4).
Digoksiin	Febrilek'i samaaegne kasutamine koos digoksiini preparaatidega võib suurendada nende ravimite sisaldust seerumis. Seerumi digoksiini sisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 4 päeva) tavaliselt vajalik.
Kortikosteroidid	Kortikosteroidid võivad suurendada kõrvaltoimete riski, eriti seedetraktis (seedetrakti haavand või verejooks) (vt lõik 4.3).
Tombotsüütidevastased ained	Seedetrakti verejooksu suurenenud risk (vt lõik 4.4).
Atsetüülsalitsüülhape	Ibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe samaaegne manustamine ei ole üldiselt soovitatav kõrvaltoimete sagenemise võimaluse tõttu. Eksperimentaalsed andmed viitavad, et ibuprofeen võib koosmanustamisel konkureerivalt inhibeerida atsetüülsalitsüülhappe väikese annuse toimet trombotsüütide agregatsioonile. Kuigi nende andmete ekstrapoleerimisel kliinilisse situatsiooni esineb ebaselgusi, ei saa välistada võimalust, et ibuprofeeni regulaarne pikaajaline kasutamine võib vähendada atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste kardioprotektiivset toimet. Aeg-ajalt ibuprofeeni kasutamisel ei peeta tõenäoliseks kliiniliselt olulise toime ilmnemist (vt lõik 5.1).
Antikoagulantid (nt varfariin, tiklopidiin, klopidoogreel,	MSPVA-d, nagu ibuprofeen, võivad tugevdada antikoagulantide toimet (vt lõik 4.4).

tirofibaan, eptifibatiid, abtsiksimab, iloprost)	
Fenütoiin	Febrilek'i samaaegne kasutamine koos fenütoiini preparaatidega võib suurendada nende ravimite sisaldust seerumis. Seerumi fenütoiini sisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 4 päeva) tavaliselt vajalik.
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)	Seedetrakti verejooksu suurenenud risk (vt lõik 4.4).
Liitium	Febrilek'i samaaegne kasutamine koos liitiumi preparaatidega võib suurendada nende ravimite sisaldust seerumis. Seerumi liitiumi sisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 4 päeva) tavaliselt vajalik.
Probenetsiid ja sulfiinpürasoon	Probenetsiidi või sulfiinpürasooni sisaldavad ravimpreparaadid võivad aeglustada ibuprofeeni eritumist.
Diureetikumid, AKE inhibiitorid, beetaretseptorite blokaatorid ja angiotensiin II antagonistid	MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide ja muude antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnedel kompromiteeritud neerutalitlusega patsientidel (nt dehüdreeritud patsiendid või kompromiteeritud neerutalitlusega eakad patsiendid) võib samaaegne AKE inhibiitorite, beetaretseptori blokaatorite või angiotensiin II antagonistide ning tsüklooksügenaasi inhibeerivate ravimite manustamine põhjustada edasist neerufunktsiooni halvenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud. Pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt hiljem tuleb jälgida neerufunktsiooni.
Kaaliumi säästvad diureetikumid	Febrilek'i ja kaaliumi säästvate diureetikumide samaaegne manustamine võib põhjustada hüperkaleemiat (soovitav on seerumi kaaliumisisalduse kontrollimine).
Metotreksaat	Febrilek'i manustamine 24 tunni jooksul enne või pärast metotreksaadi manustamist võib suurendada metotreksaadi kontsentratsiooni ja tugevdada selle toksilist toimet.
Tsüklosporiin	Tsüklosporiini põhjustatud neeru kahjustava toime risk suureneb teatud mittesteroidsete põletikuvastaste ainete samaaegsel manustamisel. Seda toimet ei saa välistada ka tsüklosporiini kasutamisel koos ibuprofeeniga.
Takroliimus	Nefrotoksilisuse risk suureneb nende kahe ravimi koosmanustamisel.
Zidovudiin	On tõendeid hemartroosi ja hematoomi riski suurenemisest HIV(+) hemofiiliahaigetel, keda ravitakse samal ajal zidovudiini ja ibuprofeeniga.
Sulfonüüluuread	Kliinilised uuringud on näidanud koostoimeid mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ja diabeediravimite (sulfonüüluuread) vahel. Kuigi seni ei ole kirjeldatud koostoimeid ibuprofeeni ja sulfonüüluureate vahel, soovitatakse samaaegsel kasutamisel kontrollida vere glükoosisisaldust.

Kinoloonantibiootikumid	Loomkatsete andmed viitavad sellele, et MSPVA-d võivad suurendada kinoloonantibiootikumidega seotud krampide riski. MSPVA-sid ja kinoloone võtvatel patsientidel võib esineda suurenenud risk krampide tekkimiseks.
Hepariinid, <i>Gingko biloba</i>	Verejooksu suurenenud risk.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pseudoefedriinvesinikkloriid

Loomkatsetel on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Pseudoefedriinvesinikkloriid vähendab ema emaka verevoolu, kuid kliinilised andmed mõju kohta rasedusele ei ole piisavad.

Ibuprofeen

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib kahjustada rasedust ja/või embrüo/loote arengut.

Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamine varases rasedusstaadiumis suurendab raseduse katkemise ja südame väärarendite ning gastroskiisi ohtu. Arvatakse, et risk suureneb annuse suurenedes ja ravi pikenedes.

Loomadel põhjustab prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine tiinuse katkemise suurenenud riski implantatsiooni eel ja selle järel, samuti loote/embrüo hukkamist. Peale selle on teatatud erinevate väärarendite, sealhulgas kardiovaskulaarsete väärarendite suurenenud esinemissagedusest loomadel, kellele manustati organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid.

Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi ibuprofeeni kasutada, kui selleks puudub ilmne vajadus. Kui ibuprofeeni kasutab naine, kes soovib rasestuda või raseduse esimese ja teise trimestri ajal, 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 pulmonaalse hüpertensiooniga);
- neerutalitluse häireid, mis võivad progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdrarnioniga.

emal ja vastsündinul, raseduse lõpus:

- võimalikku veritsusaja pikenedamist, antiagregantne toime, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste puhul;
- emakakontraktsioonide pärssimist, mis võib viia sünnituse edasilükkumise või pikenedamiseni.

Seetõttu on selle ravimi kasutamine raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud ning seda võib raseduse esimesel ja teisel trimestril manustada ainult selge vajaduse korral.

Imetamine

Imetamise ajal võetavad meetmed tulenevad pseudoefedriinvesinikkloriidi olemasolust ravimvormis: pseudoefedriinvesinikkloriid eritub rinnapiima. Arvestades vasokonstriktorite võimalikke kardiovaskulaarseid ja neuroloogilisi toimeid, on selle ravimi kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilsus

On teatud tõendeid, et tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi inhibiitorid võivad ovulatsiooni mõjutades halvendada naiste viljakust. See toime on pöörduv ravi lõpetamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Febrilek mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel tekivad peeringlus, hallutsinatsioonid, ebatavalised peavalud ja nägemis- või kuulmishäired, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest. Ravimi ühekordne manustamine või lühiajaline kasutamine ei nõua tavaliselt mingite spetsiaalsete ettevaatusabinõude rakendamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamad ibuprofeeniga seotud kõrvaltoimed on loomult gastrointestinaalsed. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mõnikord fataalsed, eeskätt eakatel (vt lõik 4.4). Pärast manustamist on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, kõhupuhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroojast, verioksest, haavandilisest stomatiidist, Crohni tõve ning koliidi ägenemisest (vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”). Harvem on täheldatud gastriiti. Üldiselt suureneb kõrvaltoimete tekkimise risk (eriti tõsiste seedetrakti tüsistuste tekkimise risk) koos annuse suurenemise ja ravi kestuse pikenedamisega.

Ravi järel ibuprofeeniga on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Nende hulka võivad kuuluda:

- (a) mittespetsiifiline allergiline reaktsioon ja anafülaksia;
- (b) hingamisteede reaktiivsus, mis hõlmab astmat, astma süvenemist, bronhospasmi või düspnoed;
- (c) erinevad nahahäired, sealhulgas eri tüüpi lööbed, sügelus, urtikaaria, purpur, angioödem ning harvem eksfoliatiivsed ja bulloossed dermatoosid (sealhulgas epidermise nekrolüüs ja multiformne erüteem).

Olemasolevate autoimmuunhäiretega (nagu süsteemne erütematoosne luupus, segatüüpi sidekoehaigus) patsientidel on ravi ajal ibuprofeeniga täheldatud aseptilise meningiidi sümptomite, näiteks kaela jäikuse, peavalu, iivelduse, oksendamise, palaviku või desorientatsiooni üksikuid juhte.

Seoses MSPVA-de raviga on teatatud ödeemi, hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse esinemisest.

Kliinilised uuringud viitavad, et ibuprofeeni kasutamine, eriti suurtes annustes (2400 mg ööpäevas), võib olla seotud arteriaalsete trombootiliste sündmuste (näiteks müokardiinfarkt või insult) riski vähesese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Järgnev kõrvaltoimete loend koosneb nendest, mis on esinenud ibuprofeeni ja pseudoefedriinvesinikkloriidi käsikäigist ostetud annuste lühiajalisel kasutamisel. Krooniliste seisundite pikaajalise ravi korral võivad esineda täiendavad kõrvaltoimed.

Patsiente tuleb teavitada, et nad peavad kohe lõpetama Febrilek'i võtmise ja pöörduma arsti juurde, kui neil tekib tõsine kõrvaltoime.

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)

Infektsioonid ja infestatsioonid	Ibuprofeen	Väga harv	Infektsioosete põletike ägenemine (nt nekrotiseeruv fastsiit), aseptiline meningiit (kaela jäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või desorientatsioon) varem olemasolevate autoimmuunhaigustega (süsteemne erütematoosne luupus (SLE), segatüüpi sidekoehaigus) patsientidel
Vere ja lümfisüsteemi häired	Ibuprofeen	Väga harv	Hematopoeetilised häired (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, agranulotsütoos)
Immuunsüsteemi häired	Ibuprofeen	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid urtikaaria, sügeluse ja astmahoogudega (koos vererõhu langusega)
	Ibuprofeen ja pseudoefedriin-vesinikkloriid	Väga harv	Rasked generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonid, mille nähtudeks võivad olla näoturse, angioödem, düspnoe, tahhükardia, vererõhu langus, anafülaktiline šokk
Psühhiaatrilised häired	Ibuprofeen	Väga harv	Psühhootilised reaktsioonid, depressioon
	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Agiteeritus, hallutsinatsioonid, ärevus, ebanormaalne käitumine, unetus
Närvisüsteemi häired	Ibuprofeen	Aeg-ajalt	Kesknärvisüsteemi häired, nagu peavalu, pearinglus, unetus, agiteeritus, ärrituvus või väsimus
	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Harv	Unetus, närvilisus, ärevus, rahutus, treemor, hallutsinatsioonid
	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Hemorraagiline insult, isheemiline insult, krambid, peavalu
Silma kahjustused	Ibuprofeen	Aeg-ajalt	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Ibuprofeen	Harv	Tinnitus
Südame häired	Ibuprofeen	Väga harv	Palpitatsioonid, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Palpitatsioonid, tahhükardia, rinnavalv, arütmia
Vaskulaarsed häired	Ibuprofeen	Väga harv	Arteriaalne hüpertensioon
	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Harv	Astma ägenemine või ülitundlikkusreaktsioon koos bronhospasmiga
Seedetrakti häired	Ibuprofeen	Sage	Ebamugavustunne seedetraktis, düspepsia, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, vähene verekaotus seedetraktist, mis harvadel juhtudel põhjustab aneemiat
	Ibuprofeen	Aeg-ajalt	Seedetrakti haavandid, mõnikord koos verejooksu ja/või perforatsiooniga, gastriit, haavandiline stomatiit, koliidi ja Crohni tõve ägenemine (vt lõik 4.4)
	Ibuprofeen	Väga harv	Ösofagiit, pankreatiit, soole membraanitaolised striktuurid

	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Suukuivus, janu, iiveldus, oksendamine, isheemiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	Ibuprofeen	Väga harv	Maksatalitlushäire, maksakahjustus, eriti pikaajalise ravi korral, maksapuudulikkus, äge hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ibuprofeen	Aeg-ajalt	Erinevad nahalööbed
	Ibuprofeen	Väga harv	Bulloossed reaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs (Lyelli sündroom), alopeetsia, rasked nahainfektsioonid ja pehmete kudede tüsistused <i>Varicella</i> infektsiooni korral
	Ibuprofeen	Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Rasked nahareaktsioonid, lööve, urtikaaria, sügelus, hüperhidroos
	Ibuprofeen ja pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos
Neerude ja kuseteede häired	Ibuprofeen	Harv	Neerukoe kahjustus (papillaarne nekroos) ja kusihappe suurenenud sisaldus veres
	Ibuprofeen	Väga harv	Seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, tursed (eriti arteriaalse hüpertensiooni või neerupuudulikkusega patsientidel), nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, äge neerupuudulikkus
	Pseudoefedriin-vesinikkloriid	Teadmata	Urineerimisraskused

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kliiniliste toimete põhjuseks on selles ravimis suurema tõenäosusega pseudoefedriinvesinikkloriid kui ibuprofeen. Toimed ei korreleeru õigesti võetud annusega erinevuse tõttu isikutevahelises tundlikkuses sümptomimeetiliste omaduste suhtes.

Sümptomimeetilise toime sümptomid

KNS-i pidurdus: nt sedatsioon, apnoe, tsüanoos, kooma.

KNS-i stimulatsioon (see on tõenäolisem lastel): nt unetus, hallutsinatsioonid, krampid, treemor.

Lisaks sümptomitele, mida on juba kõrvaltoimetena mainitud, võivad esineda järgmised sümptomid: hüpertensiivne kriis, südamearütmiaid, lihaskõrge ja -pinge, eufooria, erutus, janu, rinnavalgu, pearinglus, tinnitus, ataksia, nägemise hägustumine, hüpotensioon.

Ibuprofeeniga seotud sümptomid (lisaks seedetrakti ja neuroloogilistele sümptomitele, mida on juba kõrvaltoimetena mainitud)

Unisus, nüstagn, tinnitus, hüpotensioon, metaboolne atsidoos, teadvuse kaotus.

Tõsise mürgistuse korral võib tekkida metaboolne atsidoos.

Ravimeetmed

Spetsiifilist antidooti ei ole.

Kaaluda aktiivsõe suukaudset manustamist, kui patsient pöördub tunni aja jooksul pärast potentsiaalselt toksilise koguse manustamist.

Tuleb kontrollida elektrolüüte ja teha EKG. Kardiovaskulaarse ebastabiilsuse ja/või sümptomaatilise elektrolüütide tasakaaluhäire puhul tuleb alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: köha- ja külmetuse korral kasutatavad preparaadid; teised preparaadid külmetuse leevendamiseks. ATC-kood: R05X

Pseudoefedriinvesinikkloriid on sümpatomimeetiline ravim, mis süsteemselt manustatuna toimib nasaalse dekongestandina.

Ibuprofeen on MSPVA, mis kuulub propioonhappe ravimiklassi. See on arüülkarboksüülhappe derivaat, millel on analgeetilised, palaviku- ja põletikuvastased omadused ning lühiajaline trombotsüütide funktsiooni inhibeeriv toime. Kõik need omadused on seotud selle võimega inhibeerida prostaglandiini sünteesi.

Febrilek on vasokonstriktori (pseudoefedriinvesinikkloriid) ja MSPVA (ibuprofeen) analgeetilise annuse kombinatsioon.

Eksperimentaalsed andmed viitavad sellele, et ibuprofeen võib koosmanustamisel konkureerivalt inhibeerida atsetüülsalitsüülhappe väikese annuse toimet trombotsüütide agregatsioonile. Mõned farmakodünaamika uuringud näitavad, et ühekordse 400 mg ibuprofeeni annuse manustamisel 8 tunni jooksul enne või 30 minutit pärast toimeainet kohe vabastava atsetüülsalitsüülhappe annuse (81 mg) manustamist esines atsetüülsalitsüülhappe nõrgenenud toime tromboksaani moodustumisele või trombotsüütide agregatsioonile. Kuigi nende andmete ekstrapoleerimisel kliinilisse situatsiooni esineb ebaselgusi, ei saa välistada võimalust, et ibuprofeeni regulaarne pikaajaline kasutamine võib nõrgendada atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste kardioprotektiivset toimet. Aeg-ajalt ibuprofeeni kasutamisel ei peeta tõenäoliseks kliiniliselt olulise toime ilmnemist (vt lõik 4.5).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibuprofeen

Terapeutilistes annustes on ibuprofeeni farmakokineetika lineaarne.

Imendumine

Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 90 minuti jooksul pärast suukaudset manustamist.

Üksikannuse suukaudsel manustamisel on maksimaalne seerumikontsentratsioon täiskasvanutel proportsionaalne annusega (C_{max} 17 ± 3,5 µg/ml 200 mg annuse puhul ja 30,3 ± 4,7 µg/ml 400 mg annuse puhul). Toit aeglustab ibuprofeeni imendumist.

Jaotumine

Ibuprofeen ei akumuleeru. See seondub plasmavalkudega 99% ulatuses.

Sünoviaalvedelikus saavutatakse ibuprofeeni püsikontsentratsioon kaks kuni kaheksa tundi pärast annustamist, C_{max} sünoviaalvedelikus on ligikaudu kolmandik plasma C_{max} -ist. Pärast 400 mg ibuprofeeni annuse manustamist iga 6 tunni järel imetavatele naistele on rinnapiimas regenereeritud ibuprofeeni kogus väiksem kui 1 mg 24 tunni kohta.

Biotransformatsioon

Ibuprofeenil ei ole ensüüme indutseerivat toimet. See metaboliseerub 90% ulatuses ja muudetakse inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Ibuprofeen eritub peamiselt uriiniga. Ibuprofeen eritub täielikult 24 tunni jooksul, 10% eritub muutumatul kujul ja 90% inaktiivsete metaboliitidena, peamiselt glükuroniidkonjugaatidena. Eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi.

Ibuprofeeni farmakokineetilised parameetrid on eakatel, neerupuudulikkusega ja maksapuudulikkusega patsientidel ainult veidi muutunud. Täheldatud muutused ei nõua annuse kohandamist.

Pseudoefedriinvesinikkloriid

Suukaudsel manustamisel eritub pseudoefedriin peamiselt muutumatult neerude kaudu (70...90 %).

Eritumise poolväärtusaeg sõltub uriini pH-st.

Uriini aluseliseks muutumine põhjustab suurenenud tubulaarset reabsorptsiooni ja sellest tulenevalt pseudoefedriini eritumise poolväärtusaja pikenemist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ibuprofeeni ja pseudoefedriinvesinikkloriidi kombinatsiooni LD₅₀ väärtused ägeda suukaudse toksilisuse uuringutes olid: 2,40 g/kg hiirtel ja 1,45 g/kg rottidel.

Ibuprofeeni ja pseudoefedriinvesinikkloriidi kombinatsiooni korduvtoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Amesi testis ibuprofeeni ja pseudoefedriinvesinikkloriidi/ibuprofeeni kombinatsiooniga ei täheldatud mutageensust.

Loomkatsetes avaldus ibuprofeeni subkrooniline ja krooniline toksilisus peamiselt seedetrakti kahjustuste ning haavanditena. Rottidel ja hiirtel tehtud uuringutes ei leitud tõendeid ibuprofeeni kantserogeense toime kohta.

Hiirtel ja rottidel läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes üksikute koostisosadega (ligikaudu 100 mg/kg ibuprofeeni; ligikaudu 15 mg/kg pseudoefedriinvesinikkloriidi) ja kombinatsiooniga ei esinenud viiteid toksilisusele ega teratogeensusele ei emasloomal ega lootel.

Emasloomal põhjustas toksilises annuses pseudoefedriinvesinikkloriid rottidel fetotoksilisust (loote vähenenud kaal ja hilinenud luustumine). Fertiilsuse uuringuid ega peri- ja postnataalseid uuringuid ei ole pseudoefedriinvesinikkloriidiga läbi viidud.

Ibuprofeeni avaldatud reproduktsioonitoksilisuse uuringud näitasid ovulatsiooni inhibeerimist küülikutel ja implantatsioonihäireid erinevatel loomaliikidel (küülik, rott ja hiir). Rottidel ja küülikutel läbiviidud uuringud on näidanud, et ibuprofeen läbib platsentat. Emasloomale toksiliste annuste puhul täheldati väärendite (nt vatsakeste vaheseina defektid) esinemissageduse suurenemist.

Ibuprofeen võib olla kahjulik vesikeskkonnale, eriti kaladele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumkroskarmelloos
Maisitärklis
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 400
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

48 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lapsekindel PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blister.

Pakendi suurused: 10, 12, 20, 24 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

899915

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.01.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020