

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 20 mg ibuprofeeni.
5 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 100 mg ibuprofeeni.

INN. *Ibuprofenum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Vedel maltitool (500 mg/ml)
Naatrium (3,8 mg/ml, vastab 0,16 mmol/ml).
Naatriumbensoaat (1,0 mg/ml)
Bensüülalkohol (0,1652 µg/ml)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Iseloomuliku maasika lõhna ja maitsega valge või valkjask viskoosne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lühiajaline sümptomaatiline ravi järgnevate seisundite korral:

- nõrk kuni mõõdukas valu,
- palavik.

Ravim on näidustatud lastele ja imikutele alates 3 kuu vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ibuprofeeni annus sõltub lapse kehakaalust ja vanusest.

3 kuu kuni 12 aasta vanustele lastele on ibuprofeeni soovitatav ööpäevane annus 20...30 mg kehakaalu kilogrammi kohta (1...1,5 ml kehakaalu kilogrammi kohta) jagatuna 3...4 annuseks.

Annustamiseks saab kasutada kaasasolevat annustamissüstalt, lähtudes järgmisest juhendist.

Vanus	Kehakaal	Soovitatav annus
3...6-kuused imikud	u 5...7,6 kg	üks 2,5 ml annus 3 korda 24 tunni jooksul (vastab 150 mg ibuprofeenile ööpäevas)
6...12-kuused imikud	u 7,7...9 kg	üks 2,5 ml annus 3 kuni 4 korda 24 tunni jooksul (vastab 150...200 mg ibuprofeenile ööpäevas)
1...3-aastased lapsed	u 10...15 kg	üks 5 ml annus 3 korda 24 tunni jooksul

		(vastab 300 mg ibuprofeenile ööpäevas)
4...6-aastased lapsed	u 16...20 kg	üks 7,5 ml annus (5 ml + 2,5 ml) 3 korda 24 tunni jooksul (vastab 450 mg ibuprofeenile ööpäevas)
7...9-aastased lapsed	u 21...29 kg	üks 10 ml annus (2 x 5 ml) 3 korda 24 tunni jooksul (vastab 600 mg ibuprofeenile ööpäevas)
10...12-aastased lapsed	u 30...40 kg	üks 15 ml annus (3 x 5 ml) 3 korda 24 tunni jooksul (vastab 900 mg ibuprofeenile ööpäevas)

Annused tuleb manustada ligikaudu iga 6 kuni 8 tunni tagant (või vajaduse korral vähemalt 4-tunnise vahega).

Alla 3 kuu vanused ja (või) vähem kui 5 kg kaaluvad lapsed: alla 3 kuu vanustel ja (või) vähem kui 5 kg kaaluvatel lastel ei ole suukaudse ibuprofeeni ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudne suspensioon ei sobi alla 3 kuu vanustele ja (või) vähem kui 5 kg kaaluvatele lastele, välja arvatud siis, kui arst on määranud teisiti (vt lõik 4.4).

Rohkem kui 5 kg kaaluvad 3...6 kuu vanused imikud: kui sümptomid ägenevad või püsivad kauem kui 24 tundi, tuleb kohe arstiga nõu pidada (vt lõik 4.4).

Üle 6 kuu vanused lapsed: kui sümptomid ägenevad või püsivad kauem kui kolm päeva, tuleb kohe arstiga nõu pidada (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kasutades väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada. Ibuprofen on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada. Ibuprofen on vastunäidustatud raske maksapuudulikkusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Tundliku maoga patsientidel on soovitatav Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudset suspensiooni võtta koos toiduga.

Enne kasutamist tuleb pudelit hoolikalt loksutada.

Sobivate annuste määramiseks on pakendis kaasas manustamisvahend (0,25 ml kaupa gradueeritud 5 ml annustamissüstal).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Patsiendid, kellel on varem olnud atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) suhtes ülitundlikkusreaktsioone (nt astma, riniit, angioödeem või urtikaaria).
- Ebaselged vereloomehäired.
- Tserebrovaskulaarne või muu aktiivne verejooks.

- Äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu).
- Anamneesis seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses varasema MSPVA-raviga.
- Raske maksapuudulikkus, neerupuudulikkus või südamepuudulikkus (NYHA IV klass) (vt lõik 4.4).
- Raske dehüdratsioon (mille on põhjustanud oksendamine, kõhulahtisus või ebapiisav vedeliku tarbimine).
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kasutades väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt allpool gastrointestinaalsed ja kardiovaskulaarsed riskid).

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on:

- süsteemne erütematoosne luupus ja sidekoehaiguse segavorm, sest on suurenenud risk aseptilise meningiidi tekkeks (vt lõik 4.8);
- kaasasündinud porfüriini ainevahetuse häire (näiteks äge vahelduv porfüüria);
- anamneesis seedetrakti haigused või krooniline põletikuline soolehaigus (haavandiline koliit ja Crohni tõbi) (vt lõik 4.8);
- hüpertensioon ja/või kerge kuni keskmise raskusega südamepuudulikkus, sest seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud vedelikupeetust ja ödeemi;
- neerukahjustus, sest neerufunktsioon võib veelgi halveneda (vt lõigud 4.3 ja 4.8);
- maksafunktsiooni häired (vt lõigud 4.3 ja 4.8);
- vahetult pärast mahukaid kirurgilisi protseduure;
- allergiline riniit, ninapolüübid või kroonilised obstruktiivsed kopsuhaigused, sest on suurenenud risk allergiliste reaktsioonide tekkeks. Need võivad avalduda astmahoogude (nn analgeetiline astma), Quincke ödeemi või urtikaariana;
- anamneesis allergilised reaktsioonid teiste ainete suhtes, sest neil on ka ibuprofeeni kasutamisel suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks.

Ibuprofeeni annustamise ja ohutuse kohta lapse esimestel elukuudel ei ole praegu piisavalt andmeid, seetõttu ei tohi Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudset suspensiooni alla 3 kuu vanustel lastel kasutada.

Eakad: Eakatel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete esinemissagedus suurem; eelkõige kehtib see seedetrakti verejooksude ja perforatsioonide kohta, mis võivad lõppeda surmaga.

Teised MSPVA-d

Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudse suspensiooni kasutamist samal ajal teiste MSPVA-dega, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega, tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Gastrointestinaalsed toimed

Kõigi MSPVA-de kasutamisel on teatatud surmaga lõppeda võivatest seedetrakti verejooksudest, haavandumistest või perforatsioonidest, mis võivad tekkida ükskõik millal ravi ajal koos hoiatavate sümptomitega või ilma ning olenemata sellest, kas anamneesis on seedetraktiga seotud raskeid tüsistusi või mitte.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk on suurem MSPVA suuremate annuste kasutamisel või kui patsiendil on anamneesis haavand, eriti kui haavand on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), samuti eakatel. Neil patsientidel tuleb ravi alustada väikseima võimaliku annusega.

Neil patsientidel ja ka patsientidel, kes vajavad samal ajal raviks väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis tõenäoliselt suurendavad seedetrakti kahjustuste

tekkeriski (vt alljärgnev ja lõik 4.5), tuleb kaaluda kombinatsioonravi koos protektiivsete ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid).

Patsiendid, eriti eakad, kellel on anamneesis toksilised toimed seedetraktile, peavad teatama mis tahes ebatavalistest kõhuga seotud sümptomitest (eelkõige seedetrakti verejooks), eriti kui need ilmnevad ravi algul.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt haavandumise või verejooksu riski suurendavaid ravimeid, näiteks suukaudseid kortikosteroide, suukaudseid või parenteraalseid antikoagulante (nt hepariin või selle derivaadid; K-vitamiini antagonistid, nt atsenokumarool või varfariin; mitte-K-vitamiini antagonistide tüüpi suukaudsed antikoagulandid, nt rivaroksabaan, apiksabaan või dabigatraan), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid (nt atsetüülsalitsüülhape) (vt lõik 4.5).

Kui ibuprofeeni saaval patsiendil tekib seedetrakti verejooks või haavandumine, tuleb ravi katkestada.

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

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Patsiendid, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või südamepuudulikkus, peavad ravi alustamisega olema ettevaatlikud (pidama nõu arsti või apteekriga), sest seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud vedelikupeetust, hüpertensiooni ja ödeemi.

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

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

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

Dermatoloogilised toimed

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamisega kirjeldatud tõsiseid, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioone, sealhulgas eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk nende nahareaktsioonide tekkeks paistab olevat varases ravijärgus: enamikul juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Ibuprofeeni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudse suspensiooni manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmnevad nahalööbe, limaskestast kahjustuste või mis tahes muud ülitundlikkuse nähud.

Erandjuhul võib naha ja pehmete kudede rasket infektsioosset tüsistust põhjustada *Varicella* viirus. Seni ei saa välistada, et MSPVA-d võivad raskendada nende infektsioonide kulgu. Seetõttu on soovitatav tuulerõugete puhul ibuprofeeni kasutamisest hoiduda.

Respiratoorsed toimed

Patsientidel, kellel on või on varem olnud bronhiaalastma või allergiline haigus, võib tekkida bronhospasm.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Rasked ägedad ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaktiline šokk) tekivad väga harva. Ravi tuleb katkestada kohe, kui pärast ibuprofeeni manustamist ilmnevad esimesed ülitundlikkusreaktsiooni nähud. Sobivat ravi sümptomite leevendamiseks peavad alustama kogenud meditsiinitöötajad.

Hematoloogilised toimed

Ibuprofeen võib ajutiselt pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Seetõttu tuleb koagulatsioonihäiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Pikaajalise ravi korral ibuprofeeniga tuleb regulaarselt kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni ning verepilti.

Ravimite liigkasutamisest tingitud peavalu

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

MSPVA-sid tuleb kasutada ettevaatusega infektsioonidega patsientidel, sest need võivad varjata mõnesid sümptomeid, nt palavik ja põletik (vt lõik 4.3).

Renaalsed toimed

Üldiselt võib harjumuslik valuvaigistite, eriti rohkem kui ühe valuvaigistava toimeaine kombinatsiooni kasutamine põhjustada püsivat neerukahjustust, sealhulgas neerupuudulikkuse (analgeetiline nefropaatia) riski.

Dehüdreeritud lastel on risk neerukahjustuse tekkeks.

Infektsiooni sümptomite varjamine

Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudne suspensioon võib varjata infektsiooni sümptomeid, mistõttu võib hilineda asjakohane ravi ja seeläbi halveneda infektsiooni kulg. Seda on täheldatud bakteriaalse keskkonnatekkese kopsupõletiku ja tuulerõugete bakteriaalsete tüsistuste korral. Kui Ibuprofen Nutra Essential 20 mg/ml suukaudset suspensiooni manustatakse palaviku või valu leevendamiseks seoses infektsiooniga, on soovitatav jälgida infektsiooni kulgu. Sümptomite püsimisel või süvenemisel haiglaväliselt peab patsient pidama nõu arstiga.

Vedel maltitool

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, ei tohi seda ravimit kasutada. Võib olla nõrga lahtistava toimega. Maltitooli kalorsus on 2,3 kcal/g.

Naatrium

Ravim sisaldab 3,8 mg naatriumi ühes milliliitris, mis on võrdne 0,19%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Naatriumbensoaat

Ravim sisaldab 1 mg naatriumbensoaati ühes milliliitris. Naatriumbensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) ikteruse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab 0,0001652 mg bensüülalkoholi ühes milliliitris. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi intravenooset manustamist on seostatud vastsündinutel tõsise kõrvaltoime ja surmaga („õhupuudussündroom“). Väikseim bensüülalkoholi annus, mis võib põhjustada toksilisust, ei ole teada.

Ärge kasutage vastündinutel (kuni 4 nädala vanustel) või väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma kindla kliinilise vajaduseta.

Ettevaatus on vajalik rasedatel või last rinnaga toitvatel naistel ning maksa- ja neerukahjustusega patsientidel, sest suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib kumuleeruda organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (metaboolne atsidoos).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vältida tuleb ibuprofeeni kasutamist koos järgmiste ravimitega:

Atsetüülsalitsüülhape: ibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe samaaegne manustamine ei ole üldiselt soovitatav kõrvaltoimete sagenemise võimaluse tõttu.

Uuringute käigus kogutud andmed viitavad, et ibuprofeen võib samaaegsel manustamisel konkureerivalt inhibeerida atsetüülsalitsüülhappe väikese annuse toimet trombotsüütide agregatsioonile. Kuigi nende andmete ekstrapoleerimisel kliinilisse situatsiooni on ebaselgusi, ei saa välistada võimalust, et ibuprofeeni regulaarne pikaajaline kasutamine võib nõrgendada atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste kardioprotektiivset toimet. Ibuprofeeni aeg-ajalt kasutamisel ei peeta kliiniliselt olulist toimet tõenäoliseks (vt lõik 5.1).

Teised MSPVA-d, sealhulgas tsüklooksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid: vältida tuleb kahe või enama MSPVA samaaegset kasutamist, sest see võib suurendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 4.4).

Ibuprofeeni tuleb kasutada ettevaatusega koos järgmiste ravimitega:

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

Hüpertensioonivastased ravimid (AKE-inhibiitorid, beetaretseptorite blokaatorid või angiotensiin II retseptorite antagonistid) ja diureetikumid: MSPVA-d võivad nende ravimite toimet nõrgendada. Mõnedel halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud patsientidel või eakatel halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel) võib AKE inhibiitorite, beetaretseptorite blokaatorite või angiotensiin II retseptorite antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibeeriivate ravimite samaaegne manustamine põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seepärast tuleb nimetatud kombinatsioone manustades olla ettevaatlik, eriti eakate puhul. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning tuleb kaaluda neerufunktsiooni kontrollimist pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt hiljem. Diureetikumid võivad tugevdada MSPVA-de nefrotoksilist toimet.

Südameglükosiidid, nt digoksiin: MSPVA-d võivad ägestada südamepuudulikkust, vähendada glomerulaarfiltratsiooni kiirust (GFR) ja suurendada südameglükosiidide kontsentratsiooni plasmas. Ibuprofeeni kasutamine koos digoksiini sisaldavate ravimitega võib suurendada digoksiini kontsentratsiooni seerumis. Seerumi digoksiinisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 4 päeva) reeglina vajalik.

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

Probenetsiid ja sulfiinpürasoon: probenetsiidi või sulfiinpürasooni sisaldavad ravimpreparaadid võivad ibuprofeeni eritumist aeglustada.

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

Metotreksaat: on tõendeid, et metotreksaadi kontsentratsioon plasmas võib suurened. Ibuprofeeni manustamine 24 tunni jooksul enne või pärast metotreksaadi manustamist võib suurendada metotreksaadi kontsentratsiooni ja tugevdada selle toksilist toimet.

Sulfonüüluuread: kliinilistes uuringutes on näidatud MSPVA-de ja diabeedivastaste ravimite (sulfonüüluuread) vahelisi koostoimeid. Ehkki praeguseks ei ole kirjeldatud ibuprofeeni ja sulfonüüluureate koostoimeid, on samaaegsel manustamisel soovitatav ettevaatusabinõuna 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.

CYP 2C9 inhibiitorid: ibuprofeeni samaaegne manustamine koos CYP2C9 inhibiitoritega võib suurendada ibuprofeeni (CYP2C9 substraat) ekspositsiooni. Uuring vorikonasooli ja flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitorid) näitas S(+)-ibuprofeeni ekspositsiooni suurenemist ligikaudu 80...100%. Samaaegsel tugevate CYP2C9 inhibiitorite manustamisel tuleb kaaluda ibuprofeeni annuse vähendamist, eriti kui suures annuses ibuprofeeni manustatakse koos vorikonasooli või flukonasooliga.

Kortikosteroidid: seedetrakti haavandumise või verejooksu suurenenud risk (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid: MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, nt hepariini või selle derivaatide, K-vitamiini antagonistide, nt atsenokumarooli või varfariini, mitte K-vitamiini antagonistide tüüpi suukaudsete antikoagulantide, nt rivaroksabaani, apiksabaani või dabigatraani toimet (vt lõik 4.4).

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

Takroliimus: MSPVA-de manustamisel koos takroliimusega on võimalik suurenenud risk nefrotoksiliste toimete tekkeks.

Tsüklosporiin: suurenenud risk nefrotoksiliste toimete tekkeks.

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

Zidovudiin: MSPVA-de manustamisel koos zidovudiiniga on suurenenud risk hematoloogilise toksilisuse tekkeks. On leitud tõendeid, et korruga zidovudiini ja ibuprofeeni saavatel HIV(+) hemofiiliahaigetel on suurenenud risk hemartrooside ja hematoomide tekkeks.

Alkohol

Samaaegne alkoholi kasutamine võib MSPVA-de seedetrakti või kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid tugevdada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib ohustada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamine varase raseduse ajal suurendab raseduse katkemise ja südame väärarendite ning gastroskiisi riski. Kardiovaskulaarse väärarendi tekke absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. Arvatakse, et risk suureneb annuse suurenedes ja ravi pikenedes. Loomadel põhjustab prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine implantatsioonielset ja -järgset tiinuse katkemist, samuti embrüo/loote 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 naine kasutab ibuprofeeni rasestuda proovides või raseduse esimesel ja teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ning ravi võimalikult lühiajaline (vt lõik 4.4).

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;

vastsündinul ja emal raseduse lõpus:

- võimalikku veritsusaja pikenemist – antiagregantne toime, mis võib ilmned ka väga väikeste annuste kasutamisel;

- emakakontraktsioonide pärssumist, mis võib viia sünnituse edasilükkumise või pikenemiseni.

Seetõttu on ibuprofeeni kasutamine raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ibuprofeen ja selle metaboliidid võivad väikestes kogustes erituda rinnapiima. Et praeguseks ei ole teada kahjulikke toimeid imikutele, ei ole ibuprofeeni soovitatavate annustega lühiajaliseks valu- või palavikuvastaseks raviks imetamise katkestamine üldiselt vajalik. Sellele vaatamata tohivad imetavad naised ibuprofeeni kasutada vaid siis, kui võimalik kasu on suurem kui võimalikud riskid rinnapiima saavale vastsündinule/imikule (vt lõik 4.4).

Fertiilsus

On mõningaid andmeid selle kohta, et tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi pärssivad ravimid võivad ovulatsiooni mõjutamise kaudu halvendada naiste fertiilsust. Ravi lõpetamisel on see toime pöörduv.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Soovitatavate annuste ja kestusega ravi korral ei ole oodata toimet autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimele. Kuid selliste kõrvaltoimete tekkimisel, nagu nägemishäired, pearinglus või väsimus (vt lõik 4.8), võib reaktsioonikiirus aeglustuda ning autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võime halveneda. Kui nimetatud toimed tekivad, ei tohi patsient autot juhtida ega masinatega töötada.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnev kõrvaltoimete loetelu hõlmab kõiki kõrvaltoimeid, mida ibuprofeeniga ravimise ajal on täheldatud, sealhulgas ka neid, mis on tekkinud ibuprofeeni suurte annuste pikaajalisel kasutamisel reumaatiliste haigustega patsientide ravis. Toodud kõrvaltoimete esinemissagedus, mis hõlmab ka väga haruldasi kirjeldusi, põhineb ibuprofeeni lühiajalisel kasutamisel maksimaalses ööpäevases annuses kuni 1200 mg suukaudsete ravimvormide korral ja kuni 1800 mg suposiitide korral.

Tuleb arvesse võtta, et alltoodud kõrvaltoimed on valdavalt annusest sõltuvad ja võivad indiviiditi varieeruda.

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

Seoses MSPVA-raviga on teatatud ödeemist, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

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

Ravi ajal ibuprofeeniga on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis võivad avalduda kui:

- mittespetsiifilised allergilised reaktsioonid ja anafülaksia;
- hingamisteede reaktiivsus, nt astma, astma ägenemine, bronhospasm, düspnoe;
- erinevad nahareaktsioonid, nt sügelus, urtikaaria, angioödeem ning harvem eksfoliatiivsed ja bulloossed dermatoosid (sealhulgas epidermaalne nekroolüüs ja multiformne erüteem).

Ajalises seoses süsteemsete MSPVA-de kasutamisega on kirjeldatud infektsioosete põletike ägenemist (nt nekrotiseeriva fastsiidi tekkimine). See võib olla seotud MSPVA-de toimemehhanismiga.

Patsiendile tuleb öelda, et kui ibuprofeeni kasutamise ajal tekivad või ägenevad infektsiooni tunnused, tuleb kohe arstiga ühendust võtta. Tuleb kaaluda infektsioonivastase ravi alustamist.

Pikaajalise ravi korral tuleb regulaarselt kontrollida verepilti.

Patsiendile tuleb öelda, et allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi võtmine katkestada ja pidada kohe nõu arstiga.

Patsiendile tuleb öelda, et tugeva ülakõhuvalu või verirooja või veriokse tekkimisel tuleb ravimi võtmine katkestada ja pöörduda kohe arsti poole.

Järgnevas loetelus on toodud need kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ibuprofeeni käsimüügis olevate annuste lühiajalisel kasutamisel. Krooniliste haiguste pikaajalisel ravil võib tekkida veel kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmise konventsiooni 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).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga harv	Infektsioosete põletike ägenemine (nt nekrotiseeriva fastsiidi tekkimine) Erandlikel juhtudel võivad <i>Varicella</i> infektsiooni ajal tekkida rasked nahainfektsioonid ja pehmete kudede tüsistused
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Vereloomehäired (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, agranulotsütoos). Esimesed tunnused on palavik, kurguvalu, pindmised suuhaavandid, gripilaadsed sümptomid, tugev kurnatus, seletamatud veritsused ja verevalumid. Patsientidel tuleb soovitada sellisel juhul kohe katkestada ravimi võtmine, vältida enese ravimist valuvaigistite või antipüreetikumidega ja pöörduda arsti poole.
Psühhiaatrilised häired	Väga harv	Psühhootilised reaktsioonid, depressioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Urtikaaria ja sügelus
	Väga harv	Rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Sümptomid võivad olla näo, keele ja kõri turse, düspnoe, tahhükardia, hüpotensioon (anafülaksia, angioödeem või raske šokk) Astma ägenemine
	Teadmata	Hingamisteede reaktsioonid (astma, bronhospasm või düspnoe)

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Kesknärvisüsteemi häired, nt peavalud, pearinglus, unetus, agiteeritus, ärrituvus või väsimus.
	Väga harv	Aseptiline meningiit ¹
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv	Tinnitus
Südame häired	Väga harv	Südamepuudulikkus, palpitatsioonid, ödeem, müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Hüpertensioon, vaskuliit
Seedetrakti häired	Sage	Seedetrakti kaebused, nt kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, kõrvetised, oksendamine ja vähene veritsus seedetraktist, mis võib erandjuhtudel põhjustada aneemiat
	Aeg-ajalt	Seedetrakti haavand, perforatsioon või seedetrakti verejooks; haavandiline stomatiit, koliidi ja Crohni tõve ägenemine (vt lõik 4.4), gastriit
	Väga harv	Ösofagiit, membraanilaadsete soolestriktuuride teke, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksatalitluse häire, maksakahjustus (eriti pikaajalisel kasutamisel), maksapuudulikkus, äge hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Nahalööbed
	Väga harv	Rasked nahareaktsioonid (nt bulloossed reaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem ja toksiline epidermaalne nekroolüüs) Alopeetsia
	Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos Valgustundlikkusreaktsioonid
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Neerukoe kahjustus (papillinekroos), kusihappe suurenenud kontsentratsioon seerumis
	Väga harv	Tursete teke, eriti arteriaalse hüpertensiooni või neerupuudulikkusega patsientidel; nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, millega võib kaasneda äge neerupuudulikkus
Uuringud	Harv	Vähenenud hemoglobiinisisaldus

¹ Ravimindutseeritud aseptilise meningiidi patogeneenne mehhanism ei ole täiesti selge. Olemasolevad andmed MSPVA-dega seotud aseptilise meningiidi kohta viitavad ülitundlikkusreaktsioonile (sest on olemas ajaline seos ravimi sissevõtmisega ja sümptomid kaovad pärast ravimi võtmise lõpetamist). Tähtis on märkida, et üksikuid aseptilise meningiidi sümptomite (nt kaela jäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või desorienteeritus) juhtusid on täheldatud ravi ajal ibuprofeeniga patsientidel, kellel on kaasuvad autoimmuunhaigused (nt süsteemne erütematoosne luupus, sidekoehaiguse segavorm).

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lastel võivad sümptomid tekkida suurema annuse kui 400 mg/kg korral. Täiskasvanutel on annussõltuvus vähem väljendunud. Üleannustamisel on poolväärtusaeg 1,5...3 tundi.

Sümptomid

Enamikul patsientidest, kes on sisse võtnud kliiniliselt olulise koguse MSPVA-sid, ei teki muid sümptomeid peale iivelduse, oksendamise, ülakõhuvalu või (harvem) kõhulahtisuse. Võivad tekkida ka tinnitus, peavalu ja seedetrakti verejooks. Raskema mürgistuse korral ilmneb toksiline toime kesknärvisüsteemile, mis avaldub peeringluse, uimasuse, mõnikord erutatuse ja desorienteerituse või koomana. Mõnikord võivad patsiendil tekkida krampid. Tõsise mürgistuse korral võib esineda metaboolne atsidoos ja protrombiini aeg võib pikeneda/ INR suurened, seda arvatavasti ringlevate hüübimisfaktorite häirunud toime tõttu. Tekkida võivad äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus. Astmahaigetel võib astma ägeneda. Veel on võimalik hüpotensiooni, respiratoorse depressiooni ja tsüanoosi teke.

Ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole.

Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Selle hulka peab kuuluma hingamisteede avatuna hoidmine ning südame töö ja eluliste näitajate jälgimine kuni nende stabiliseerumiseni. Kui patsient pöörduv arsti poole ühe tunni jooksul pärast potentsiaalselt toksilise koguse manustamist, võib kaaluda maoloputust või suukaudset aktiivsöe manustamist. Kui ibuprofeen on juba imendunud, tuleb selle uriiniga eritumise soodustamiseks manustada leeliselisi aineid. Kui krampe on sageli või on krampihood pikad, tuleb intravenoosselt manustada diasepaami või lorasepaami. Astma korral võib manustada bronhilõõgasteid. Meditsiinialast nõu võib küsida mürgistusteabekeskusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, propioonhappe derivaadid, ATC kood: M01A E01

Toimemehhanism

Ibuprofeen on propioonhappe derivaat, valuvaigistavate, palavikku vähendavate ja põletikuvastaste omadustega MSPVA. Ibuprofeen inhibeerib prostaglandiini sünteesi ja lisaks inhibeerib ibuprofeen pöörduvalt ka trombotsüütide agregatsiooni.

Farmakodünaamilised omadused

Uuringute käigus kogutud andmed viitavad, et ibuprofeen võib samaaegsel manustamisel 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 nõrgenes atsetüülsalitsüülhappe toime tromboksaani moodustumisele või trombotsüütide agregatsioonile. Kuigi nende andmete ekstrapoleerimisel kliinilisse situatsiooni on ebaselgusi, ei saa välistada võimalust, et ibuprofeeni regulaarne pikaajaline kasutamine võib nõrgendada atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste kardioprotektiivset toimet. Aeg-ajalt ibuprofeeni kasutamisel ei peeta kliiniliselt olulist toimet tõenäoliseks (vt lõik 4.5).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud tehti eelkõige lastel, kellel oli valu pärast hambakirurgilisi protseduure, keskkõrva põletik, kurguvalu, peavalu/migreen, operatsioonijärgne valu, samuti pehmete kudede traumast tingitud valu.

Kliinilisi uuringuid on tehtud ka palavikuga lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Spetsiifilisi farmakokineetika uuringuid ei ole lastel läbi viidud. Kirjanduse andmed kinnitavad, et ibuprofeeni imendumine, metabolism ja eritumine lastel kulgeb sarnaselt täiskasvanutega.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub ibuprofeen osaliselt juba maos ja täielikult peensooles. Pärast toimeainet kohe vabastava ravimvormi suukaudset manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon seerumis 1...2 tunni pärast.

Jaotumine

Ibuprofeen jaotub kiiresti üle kogu organismi. Seondumine plasmavalkudega on ligikaudu 99%.

Biotransformatsioon

Ibuprofeen metaboliseeritakse ulatuslikult maksas (hüdroksüülimine, karboksüülimine, konjugeerimine) farmakoloogiliselt inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Pärast maksametabolismi läbimist erituvad farmakoloogiliselt inaktiivsed metaboliidid täielikult peamiselt neerude kaudu (90%), samuti sapiga. Tervetel vabatahtlikel, aga ka maksa- või neeruhaigustega patsientidel on ibuprofeeni eritumise poolväärtusaeg 1,8...3,5 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes avaldus ibuprofeeni subkrooniline ja krooniline toksilisus peamiselt seedetrakti kahjustuste ning haavanditena. *In vitro* ja *in vivo* uuringud ei andnud kliiniliselt olulisi tõendeid ibuprofeeni mutageensuse kohta. Rottidel ja hiirtel tehtud uuringutes ei leitud tõendeid ibuprofeeni kantserogeense toime kohta. Ibuprofeen pärssis ovulatsiooni küülikutel ja kahjustas implantatsiooni erinevatel loomaliikidel (küülik, rott, hiir). Rottide ja küülikutega tehtud uuringud on näidanud, et ibuprofeen läbib platsentat. Pärast emasloomale toksiliste annuste manustamist täheldati rottide järglastel väärandite (vatsakeste vaheseina defektid) esinemuse suurenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatribensoaat (E211)

Veevaba sidrunhape (E330)

Naatriumtsitraat (E331)

Naatriumsahhariin (E954)

Naatriumkloriid

Hüpromelloos 15 cP (E464)

Ksantaankummi

Vedel maltitool (E965)

Glütserool (E422)

Maasika lõhna- ja maitseaine (sisaldab looduslike maitseainetega sarnaseid aineid, looduslikke maitseaineid, maisi maltodekstriini, trietüültsitraati (E1505), propüleenglükooli (E1520) ja bensüülalkoholi)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Kasutusaegne stabiilsus: 6 kuud pärast pudeli esmast avamist, hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi, kui pudel on avamata.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenitereftalaadist (PET) 100, 150 või 200 ml merevaikkollane pudel lapsekindla keeratava korgiga, mis koosneb suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) kaanest ja väikese tihedusega polüetüleenist (LPDE) korgist.

Ravimiga on kaasas 0,25 ml kaupa gradueeritud 5 ml annustamissüstal, mille silinder on valmistatud polüpropüleenist ja kolb suure tihedusega polüetüleenist.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb pudelit hoolikalt loksutada.

Pärast igat kasutuskorda pesta süstal sooja veega ja lasta kuivada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

NUTRA ESSENTIAL OTC S.L.
Calle de la Granja
1.- 3ªB - Alcobendas (MADRID)
28108 - Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER

933717

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.03.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2022