

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ibuprofen Nutra Essential 200 mg suukaudne suspensioon kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga üksikannuseline kotike sisaldab 200 mg ibuprofeeni 10 ml suukaudses suspensioonis.
Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 20 mg ibuprofeeni.

INN. *Ibuprofenum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Vedel maltitool (5,000 mg kotikeses)

Natrium (35,84 mg, vastab 1,56 mmol kotikeses)

Natriumbensoaat (10 mg kotikeses)

Bensüülalkohol (1,652 µg/kotikeses)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon kotikeses.

Iseloomuliku maasikalõhna ja -maitsega valge või valkjask vöörosakesteta viskoosne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lühiajaline sümptomaatiline ravi:

- nõrga kuni mõõduka valu,
- palaviku korral.

Ravim on näidustatud lastele vanuses 6...11 aastat kehakaaluga 20...39 kg, täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele kehakaaluga ≥ 40 kg.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed

Ibuprofeeni annus sõltub lapse kehakaalust ja vanusest.

Lastele on ibuprofeeni soovitatav ööpäevane annus 20...30 mg kehakaalu kilogrammi kohta jagatuna 3...4 annuseks.

Alla 6-aastased lapsed ja/või lapsed kehakaaluga alla 20 kg

Kuna ühes kotikeses on suur kogus toimeainet, on see ravim alla 6-aastastele lastele ja/või lastele kehakaaluga alla 20 kg vastunäidustatud.

Lapsed vanuses 6...11 aastat kehakaaluga 20...39 kg, 12-aastased ja vanemad noorukid kehakaaluga ≥ 40 kg ning täiskasvanud

Kehakaal (vanus)	Üksikannus	Maksimaalne ööpäevane annus
20 kuni 29 kg (lapsed vanuses 6...9 aastat)	200 mg (1 kotike)	600 mg ibuprofeeni (3 kotikest)
30...39 kg (lapsed vanuses 10...11 aastat)	200 mg (1 kotike)	800 mg ibuprofeeni (4 kotikest)
≥ 40 kg (noorukid alates 12 aasta vanusest ja täiskasvanud)	200...400 mg (1 või 2 kotikest)	1200 mg ibuprofeeni (6 kotikest)

Annused tuleb vajaduse korral manustada ligikaudu iga 6...8 tunni tagant.

Kui lastel ja noorukitel on vaja seda ravimit võtta kauem kui kolm päeva või kui sümptomid ägenevad, tuleb pidada nõu arstiga.

Kui täiskasvanutel on vaja seda ravimit palaviku tõttu võtta kauem kui kolm päeva või valu raviks kauem kui neli päeva, või kui sümptomid ägenevad, tuleb pidada nõu arstiga.

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. Ibuprofeen on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Tundliku maoga patsientidel on soovitatav võtta Ibuprofen Nutra Essential 200 mg suukaudset suspensiooni kotikeses söögi ajal.

Ibuprofen Nutra Essential'i võetakse/manustatakse otse kotikesest ja sellele tuleb peale juua klaasitäis vett.

Enne avamist tuleb kotikest mudida.

Üksikasjade kohta vt lõik 6.6.

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-de raviga.
- Raske maksa- või neerupuudulikkus või raske südamepuudulikkus (NYHA IV klass) (vt lõik 4.4).

- Raske dehüdratsioon (põhjustatud oksendamisest, kõhulahtisusest või ebapiisavast vedeliku tarbimisest).
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).
- Alla 6-aastased lapsed ja/või lapsed kehakaaluga alla 20 kg, sest ühes kotikeses on suur kogus toimeainet.

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 soovitatav 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 (nt 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-de 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 enne tehtud mahukas kirurgiline protseduur;
- 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, kuna sel juhul on ka ibuprofeeni kasutamisel suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks.

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

Vältida tuleb Ibuprofen Nutra Essential 200 mg suukaudne suspensioon kotikeses samaaegset kasutamist teiste MSPVA-dega, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega (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, 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 alustamisel 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.

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 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 eksfoliatiivne 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. Ibuprofen Nutra Essential 200 mg suukaudnet suspensioon kotikeses manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmnevad nahalööbe esimesed märgid, limaskesta kahjustused või mis tahes muud ülitundlikkuse nähud.

Erandjuhul võib naha ja pehmete kudede tõsiseid infektsioosseid tüsistusi 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 maksanäitajaid, neerufunktsiooni ja 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 palavikku ja põletikku (vt lõik 4.3).

Renaalsed toimed

Üldiselt võib harjumuslik valuvaigistite kasutamine, eriti kui kasutatakse kombinatsioonis rohkem kui ühte valuvaigistavat toimeainet, viia püsiva neerukahjustuse tekkeni koos neerupuudulikkuse riskiga (analgeetiline nefropaatia).

Dehüdreeritud lastel ja noorukitel on risk neerukahjustuse tekkeks.

Maltitool

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, ei tohi seda ravimit kasutada.

Võib olla nõrga lahtistava toimega.

Vedela maltitooli kalorsus on 2,3 kcal/g.

Naatrium

Selle ravimpreparaadi üks kotike sisaldab 35,84 mg naatriumi, mis on 1,8% WHO poolt täiskasvanutele soovitatud maksimaalsest ööpäevasest kogusest (2 grammi).

Naatriumbensoaat

Selle ravimpreparaadi üks kotike sisaldab 10 mg naatriumbensoati, mis on ekvivalentne 1 mg/ml.

Naatriumbensoaat võib suurendada vastündinutel (kuni nelja nädala vanustel) ikteruse (naha ja silmavalgete kollasus) tekkimise riski.

Bensüülalkohol

Selle ravimpreparaadi üks kotike sisaldab 0,001652 mg bensüülalkoholi, mis vastab 0,0001652 mg/ml.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ettevaatus on vajalik kasutamisel raseduse või imetamise ajal ja maksa- või neeruhaigusega patsientidel, kuna bensüülalkoholi suured kogused võivad organismis kuhjuda ja põhjustada kõrvaltoimeid (metaboolne atsidoos).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vältida tuleb ibuprofeeni kasutamist koos järgmiste ravimitega:

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).

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).

Ibuprofeeni tuleb kasutada ettevaatusega koos järgmiste ravimitega:

Fenütoiin: ibuprofeeni kasutamine koos fenütoiini sisaldavate ravimitega võib suurendada fenütoiini sisaldust seerumis. Seerumi fenütoiini sisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 3 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 patsiendid või halvenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib AKE-inhibiitorite, beetaretseptorite blokaatorite või angiotensiin II retseptorite antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibeerivate 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 digoksiini sisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 3 ööpäeva) reeglina vajalik.

Liitium: on tõendeid, et liitiumi kontsentratsioon plasmas võib suureneeda. Seerumi liitiumi sisalduse kontrollimine ei ole õigel kasutamisel (maksimaalselt 3 ööpäeva) 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 (soovitav on seerumi kaaliumisisalduse kontrollimine).

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

Sulfonüüluuread: kliinilised uuringud on näidanud koostoimeid MSPVA-de ja diabeedivastaste ainete (sulfonüüluuread) vahel. 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 olla 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 CYP2C9 tugevate 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 toimet, nt hepariin või selle derivaadid, K-vitamiini antagonistid: atsenokumarool või varfariin, ja mitte-K-vitamiini antagonistide tüüpi suukaudsed antikoagulandid, nt rivaroksabaan, apiksabaan või dabigatraan (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 korraga zidovudiini ja ibuprofeeni saavatel HIV(+) hemofiiliahaigetel on suurenenud risk hemartrooside ja hematoomide tekkeks.

Baklofeen: pärast ravi alustamist ibuprofeeniga võib avalduda baklofeeni toksiline toime.

Ritonaviir: ritonaviir võib suurendada MSPVA-de kontsentratsiooni plasmas.

Aminoglükosiidid: MSPVA-d võivad vähendada aminoglükosiidide eritumist.

Kaptopriil: eksperimentaalsed uuringud viitavad, et ibuprofeen pärsib kaptopriili naatriumi eritumist soodustavat toimet.

Kolestüramiin: ibuprofeeni ja kolestüramiini samaaegne manustamine aeglustab ja vähendab ibuprofeeni imendumist (25%). Neid ravimpreparaate tuleb manustada mõnetunnise vahega.

Alkohol

Samaaegne alkoholi tarvitamine võib tugevdada MSPVA-de soovimatuid toimeid, eriti seedetraktile või kesknärvisüsteemile.

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 tiinuse katkemise suurenenud riski implantatsiooni eel ja selle järel, samuti loote/embrüo hukkumist. 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 oligohüdrarnioni tekkele;
- vastsündinul ja emal raseduse lõpus:
- võimalikku veritsusaja pikenedes – antiagregantne toime, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste kasutamisel;
 - emakakontraktsioonide pärssumist, mis võib viia sünnituse edasilükkumise või pikenedeseni.

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 lühiajalise valu- või palavikuvastase ravi ajaks imetamise katkestamine üldiselt vajalik (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 ravi kestuse 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 masinaid käsitseda.

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. Nimetatud sagedused, mis hõlmavad ka väga harvu teatisi, viitavad ravimi lühiajalisele kasutamisele ööpäevastes annustes maksimaalselt kuni 1200 mg ibuprofeeni suukaudsete ravimvormide korral ja maksimaalselt 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 võivad lõppeda surmaga, eeskätt eakatel patsientidel (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-de 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 nekrolüüs ja multiformne erüteem).

Ajalises seoses süsteemsete MSPVA-de kasutamisega on kirjeldatud infektsioosete põletike ägenemist (nt nekrotiseeriva fastsiidi tekkimine). See võib olla seotud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite 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 nägemishäirete tekkimisel tuleb ravimi võtmine katkestada ja pidada kohe nõu arstiga.

Patsiendile tuleb öelda, et suhteliselt 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 kokkuleppe 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	Infektsioossete 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 sümptomid on: palavik, kurguvalu, pindmised suuhaavandid, gripilaadsed sümptomid, tugev kurnatus, nina ja naha verejooksud. Patsientidele tuleb soovitada, et nad sellisel juhul kohe katkestaksid ravimi võtmise, vältiks eneseravimist valuvaigistite või antipüreetikumidega ja pöörduksid arsti poole.
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Urtikaaria ja sügelus.
	Väga harv	Rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Sümptomiteks võivad olla näo, keele ja kõri turse, düspnoe, tahhükardia, hüpotensioon (anafülaksia, angioödeem või raske šokk). Astma ägenemine.
	Teadmata	Hingamisteede reaktsioonid (astma, bronhospasm või düspnoe).
Psühhiaatrilised häired	Väga harv	Psühhootilised reaktsioonid, depressioon.
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.

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksafunktsiooni 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 nekrolüüs. Alopeetsia.
	Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Neerukoe kahjustus (papillinekroos) ja urea suurenenud kontsentratsioon veres; kusihaape suurenenud kontsentratsioon veres.
	Väga harv	Tursete teke, eriti arteriaalse hüpertensiooni või neerupuudulikkusega patsientidel; nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, millega võib kaasneda äge neerupuudulikkus.
Uuringud	Harv	Vähenenud hemoglobiini sisaldus.

¹ Ravimindutseeritud aseptilise meningiidi patogeneen mehhanism ei ole täiesti selge. Olemasolevad andmed MSPVA-dega seotud aseptilise meningiidi kohta viitavad ülitundlikkusreaktsioonile (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 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 põhjustab suurem annus kui 400 mg/kg mürgistuse sümptomeid, kuid toksilise toime riski ei saa välistada ka seoses annustega, mis ületavad 100 mg/kg. 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 krambid. Raske mürgistuse korral võib kujuneda metaboolne atsidoos ning 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 südametöö 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 aktiivsõe manustamist. 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 korral manustada bronhilõõgasteid. Meditsiinalast nõu võib küsida mürgistusteabekeskusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained. Propioonhappe derivaadid.
ATC kood: M01AE01

Toimemehhanism

Ibuprofeen on mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), mis on tavapärasest eksperimentaalsetes põletiku loomudelites avaldanud prostaglandiinide sünteesi pärssimise kaudu efektiivset toimet. Inimestel vähendab ibuprofeen põletikust tingitud valu ja turset ning palavikku. Lisaks inhibeerib ibuprofeen pöördvalt ka ADP ja kollageeni indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni.

Farmakodünaamilised omadused

Uuringute käigus kogutud andmed viitavad, et ibuprofeen võib samaaegselt 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 jooksul pärast toimeainet kiiresti 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. Ibuprofeeni aeg-ajalt kasutamisel ei peeta kliiniliselt olulist toimet tõenäoliseks (vt lõik 4.5).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lastel ei ole spetsiifilisi farmakokineetika uuringuid tehtud. Kirjanduse andmed kinnitavad, et lastel on ibuprofeeni imendumine, metabolism ja eritumine samasugused kui täiskasvanutel.

Imendumine

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

Jaotumine

Ibuprofeen jaotub kiiresti üle kogu organismi. Seonduvus 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.

Neerukahjustus

Et ibuprofeen ja selle metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu, võib erinevates raskusastmetes neerukahjustusega isikutel ravimi farmakokineetikas olla individuaalseid erinevusi. Neerukahjustusega patsientidel on kirjeldatud vähenenud seonduvust valkudega, plasmast ibuprofeeni koguhulga ja sidumata (S)-ibuprofeeni hulga suurenemist, (S)-ibuprofeeni AUC väärtuste suurenemist ja suuremaid enantiomeeride AUC (S/R) suhteid võrreldes vastavate näitajatega tervetel inimestel. Lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsravi saavatel patsientidel oli sidumata ibuprofeeni keskmine osakaal ligikaudu 3%, tervetel

vabatahtlikel aga ligikaudu 1%. Neerufunktsiooni raske häirumise tagajärjel võivad ibuprofeeni metaboliidid kuhjuda. Selle efekti tähtsus ei ole teada. Metaboliite saab kõrvaldada hemodialüüsiga (vt ka lõik 4.3).

Maksakahjustus

Alkohoolne maksahaigus kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ei mõjutanud oluliselt farmakokineetilisi näitajaid. Maksahaiguse tõttu võib ibuprofeeni eritumiskineetika olla muutunud. Mõõduka maksakahjustusega tsirrootilistel patsientidel (Child-Pugh' skoor 6...10) täheldati poolväärtusaja keskmiselt kahekordset pikenedamist ja enantiomeeride AUC suhe (S/R) oli oluliselt väiksem võrreldes vastavate näitajatega tervetel kontrollisikutel. See viitab, et (R)-ibuprofeeni metaboolne inversioon aktiivseks (S)-enantiomeeriks on halvenenud (vt ka lõik 4.3).

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. Rottide ja hiirtega tehtud katsetes ei leitud tõendeid ibuprofeeni kantserogeense toime kohta. Ibuprofeen pärssis küülikutel ovulatsiooni ja põhjustas erinevatel loomaliikidel (küülik, rott, hiir) implantatsioonihäireid. Rottide ja küülikutega tehtud uuringud on näidanud, et ibuprofeen läbib platsentat. Pärast emasloomale toksiliste annuste manustamist täheldati rottide järglastel väärendite (vatsakeste vaheseina defektid) esinemise suurenemist. Toimeaine ibuprofeen võib osutada veorganismidele, eelkõige kaladele, keskkonnaohtlikuks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumbensoaat (E211)

Veevaba sidrunhape (E330)

Naatriumsitraat (E331)

Naatriumsahhariin (E954)

Naatriumkloriid

Hüpromelloos (tüüp 2910) (E464)

Ksantaankummi

Vedel maltitool (E965)

Glütserool (99,8%) (E422)

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

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Trükitud pappkarp, milles on üksikannuselised kotikesed 10 ml ibuprofeeni suukaudse suspensiooniga ja pakendi infoleht. Kotikesed on valmistatud liitmaterjalist (PET/alumiinium/PET/PE).

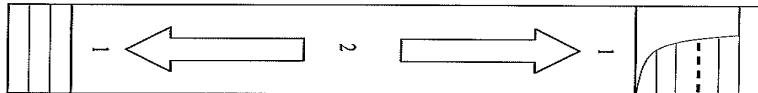
Pappkarbis on 10, 12, 15, 20 või 24 kotikest.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Enne avamist tuleb kotikest mudida.

See ravim on suspensioon. Enne sissevõtmist tuleb suspensioon homogeniseerida joonisel näidatud viisil.



1. Vajutada sõrmedega korduvalt vaheldumisi kotikese ülemisele ja alumisele otsale.
2. Suruda vähemalt 30 sekundi jooksul suspensiooni edasi-tagasi kotikese ülemisest otsast alumisse ja vastupidi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Nutra Essential OTC, S.L.
Calle de la Granja
1.- 3ºB – Alcobendas (MADRID)
28108 - Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER

949417

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2021