

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ibuprofen Accord, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg ibuprofeeni.  
INN. *Ibuprofenum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 70 mg laktoosi.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ibuprofen Accord 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid: roosa värvusega, piklikud, ligikaudu 19 mm pikkused, 8 mm laiused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "DL" ja poolitusjoon ning teine külg on sile. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Valu ja põletiku sümptomaatiline ravi reumatoidartriidi (sh süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit), osteoartriooni, seronegatiivse artropaatia korral. Pehmele kudede kahjustuste järgse valuliku turse ja põletiku sümptomaatiline ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Ravi peab alustama madalaima eeldatavalt toimiva annusega, mida võib seejärel kohandada sõltuvalt ravivastusest ja kõrvaltoimetest. Pikaajalise ravi korral peab eesmärgiks olema väike säilitusannus.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

*Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad, >40 kg):*

##### *Reumaatilised haigused*

Üks 600 mg tablett kolm korda ööpäevas. Annuste manustamise vahel peab olema vähemalt 4...6 tundi. Mõnedel patsientidel võib olla efektiivne säilitusannuste 600 mg...1200 mg ööpäevas kasutamine. Ägedate ja raskete seisundite puhul võib ööpäevast annust suurendada, kuni sümptomid on kontrolli all, maksimaalne annus on 2400 mg, jagatuna mitmeks manustamiskorraks. Seda tabletti ei saa poolitada, vajadusel tuleb kasutada ibuprofeeni teist tugevust või ravimvormi.

##### *Juveniilne reumatoidartriit*

Üle 12-aastased noorukid (>40 kg): juveniilse reumatoidartriidi korral on soovitatav annus 20 mg...30 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, jagatuna 3 kuni 4 annuseks, rasketel juhtudel on maksimaalne annus

40 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Ibuprofeeni 600 mg tablett ei sobi lastele ja alla 12-aastastele noorukitele, sest õige doseerimine ei ole võimalik.

#### *Eakad*

Eakatel on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks. Kui MSPVA võtmist peetakse vajalikuks, tuleb kasutada madalaimat toimivat annust lühima võimaliku aja jooksul. MSPVA-ravi ajal tuleb patsiente regulaarselt jälgida seedetrakti verejooksude esinemise suhtes. Kui esineb maksa- või neerufunktsiooni kahjustus, tuleb annust individuaalselt hinnata.

#### *Neerukahjustus*

Ibuprofeeni manustamisel neerukahjustusega patsientidele on vajalik ettevaatus. Annust tuleb individuaalselt hinnata. Annuseid tuleb hoida võimalikult madalal tasemel ja jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Manustamisel maksakahjustusega patsientidele on vajalik ettevaatus. Annuseid tuleb individuaalselt hinnata ning neid tuleb hoida võimalikult madalal tasemel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Tundliku maoga inimestel on soovitatav võtta ibuprofeeni koos toiduga. Kui võtta vahetult pärast söömist, võib ibuprofeeni tableti toime algus viibida. Tablette on soovitatav võtta koos toiduga või pärast toidukorda koos rohke veega. Ibuprofeeni tabletid tuleb alla neelata tervelt ilma närimata, tükkideks murdmata, purustamata või imemata, et vältida kurguärritust ja ebamugavustunnet suus.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Äge mao või kaksteistsõrmikuhaavand või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või rohkem selgelt väljendunud haavandi või verejooksu episoodi).

Raske maksapuudulikkus.

Raske südamepuudulikkus (NYHA IV klass).

Raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsioon alla 30 ml/min).

Seisundid, mille korral esineb suurem kalduvus verejooksule. Seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses varasema MSPVA-raviga.

Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).

Ristuvate reaktsioonide tõttu ei tohi anda ibuprofeeni patsientidele, kellel on pärast atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de võtmist arenenud ülitundlikkusreaktsioonid, sh astma, nohu või urtikaaria sümptomid.

Tserebrovaskulaarne või muu äge verejooks.

Hematoloogilised haigused (nt hemorraagiline diatees, vereloome häired)

Märkimisväärne dehüdratsioon (põhjuseks oksendamine, diarröa või ebapiisav vedeliku tarbimine).

Haavandiline koliit

600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on vastunäidustatud alla 12-aastastele lastele.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldised ettevaatusabinõud

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.2 ja allpool „Seedetrakti toimed“ ning „Kardiovaskulaarsed toimed“).

Nagu ka teised MSPVA-d, võib ibuprofeen maskeerida infektsiooni nähte.

On andmeid selle kohta, et ravimid, mis inhibeerivad tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi, võivad vähendada naiste fertiilsust, omades toimet ovulatsioonile. See toime on ravi lõpetamisel pöörduv.

Ibuprofeeni tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati ning neid ei tohi anda patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Pikaajaline mis tahes tüüpi valuvaigistite kasutamine võib süvendada peavalusid. Kui selline olukord on tekkinud või selle kahtluse korral, tuleb pöörduda arsti poole ja ravi katkestada. Ravimite liigtarvitamisest tingitud peavalu saab kahtlustada patsientidel, kellel on sagedased või igapäevased peavalud vaatamata (või selle tõttu) regulaarsele peavalu ravimite kasutamisele.

##### Kardiovaskulaarsed toimed

Patsientidele, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südamepuudulikkus, on vajalik sobiv jälgimine ja juhendamine, kuna MSPVA-ravi korral on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest. MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet (vt lõik 4.5).

Kliinilised uuringud näitavad, et ibuprofeeni kasutamist, eelkõige just suurtes annustes (2400 mg ööpäevas), võib seostada arteriaalse tromboosi (nt müokardi infarkt või insult) riski vähese suurenemisega. Epidemioloogilistest uuringutest ei ole üldiselt ilmnenu, et ibuprofeeni kasutamine väikestes annustes (nt  $\leq 1200$  mg ööpäevas) suurendaks arteriaalse tromboosi riski.

Ravile allumatu hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse (NYHA II...III klass), diagnoositud isheemilise südamehaiguse, perifeersete arterite haiguse ja/või peaaju veresoonte haigusega patsiente tohib ibuprofeeniga ravida üksnes hoolika kaalumise järel ja vältida tuleb suurte annuste (2400 mg ööpäevas) kasutamist.

Hoolikalt tuleb kaaluda ka kardiovaskulaarsete haiguste (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) riskifaktoritega patsientide pikaajalist ravi, eriti kui ibuprofeeni on vaja kasutada suurtes annustes (2400 mg ööpäevas).

##### Seedetrakti veritsus, haavandumine ja perforatsioon

Esineb tugev annusest sõltuv seos raske seedetrakti verejooksu tekkega. Ibuprofeeni ja teiste MSPVA-de, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorite samaaegsetmanustamist tuleb vältida.

MSPVA-ravi saavatel eakatel patsientidel on suurem risk kõrvaltoimete, eeskätt seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni tekkeks, mis võivad lõppeda surmaga.

Igat tüüpi MSPVA-raviga seoses on teatatud potentsiaalselt surmaga lõppevast seedetrakti verejooksust, haavandist ja perforatsioonist, mis on avaldunud mis tahes ajal ravi jooksul, koos või ilma hoiatavate sümptomiteta või varasemate raskete seedetrakti tüsistusteta.

Patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), ja eakatel esineb MSPVA suuremate annuste korral suurem risk seedetrakti verejooksu, haavandi või perforatsiooni tekkeks. Üldalmainitud riskifaktoritega patsiendid peavad ravi alustama väikseima võimaliku annusega.

Nii nendel patsientidel kui ka patsientidel, kes saavad väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi ravimeid, mis võivad suurendada riski seedetrakti kõrvaltoimete tekkeks (vt allpool ja lõik 4.5), tuleb kaaluda ravi limaskesta kaitsvate ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid).

Patsientidele, kellel on anamneesis seedetrakti reaktsioone, eeskätt eakatele patsientidele, peab soovutama, et nad pööraksid erilist tähelepanu mis tahes ebatavalistele abdominaalsetele sümptomitele (eeskätt seedetrakti verejooks), eriti ravi alguses, ning selliste sümptomite ilmnemisel pöörduksid meditsiiniastutusse.

Samaaegselt haavandite või verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nt suukaudseid kortikosteroide, antikoagulante (nt varfariin), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid või trombotsüütide agregatsiooni vastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhape) (vt lõik 4.5) saavatel patsientidel tuleb rakendada ettevaatust.

Ravi ibuprofeeniga tuleb lõpetada, kui patsiendil esineb seedetrakti verejooks või haavand.

MSPVA-sid tuleb anda ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis seedetrakti haigus, nt haavandiline koliit või Crohni tõbi, kuna need seisundid võivad halveneda (vt lõik 4.8).

#### Renaalsed toimed

Dehüdreeritud patsientide suhtes tuleb rakendada ettevaatust. Dehüdreeritud lastel ja noorukitel esineb neerukahjustuse tekkerisk.

Nagu teistegi MSPVA-de korral, on pikaajaline ibuprofeeni manustamine põhjustanud neerude papillaarset nekroosi ja teisi patoloogilisi muutusi. Neerutoksilisust on täheldatud ka patsientidel, kellel kompensatoorset rolli normaalse neeru perfusiooni säilitamisel täidavad neeru prostaglandiinid. Neil patsientidel võib MSPVA manustamine põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiinide moodustumise vähenemist ja teiseks verevoolu vähenemist neerudes, mis võib põhjustada neerupuudulikkust. Suurem risk selleks esineb patsientidel, kellel on neerukahjustus, südamepuudulikkus, maksafunktsiooni kahjustus, eakatel ja diureetikumiga või AKE inhibiitoriga ravi saavatel patsientidel. Pärast MSPVA-ravi lõpetamist on sümptomid tavaliselt pöörduvad.

Ibuprofeen võib põhjustada naatriumi, kaaliumi ja vedelike peetust eelneva neerufunktsiooni häireta patsientidel, sest omab toimet renaalsele perfusioonile. Selle tagajärjel võivad tekkida tursed või eelsoodumusega isikutel isegi südamepuudulikkus või hüpertensioon.

Sage valuvaigistite kasutamine, eriti kombinatsioonis erinevate valuvaigistitega, võib tekitada püsiva neerukahjustuse ja riski neerupuudulikkuse tekkeks (analgeetikumidest tingitud nefropaatia).

#### Hematoloogilised toimed

Ibuprofeen võib inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni, mille tagajärjel võib veritsusaeg pikeneda. Seega tuleb hoolikalt jälgida hüübimishäiretega või antikoagulante kasutavaid patsiente.

#### Respiratoorsed häired

Kui ibuprofeeni manustatakse patsientidele, kellel on praegu või anamneesis bronhiaalastma, krooniline nohu või allergilised haigused, on vajalik ettevaatus, sest on teatatud, et ibuprofeen põhjustab nendel patsientidel bronhospasmi, urtikaariat või angioödeemi.

#### Dermatoloogilised toimed

MSPVA-de kasutamisel on väga harva teatatud rasketest, mõnikord surmaga lõppevatest nahareaktsioonidest, nagu eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk selliste nahareaktsioonide tekkeks on ravi alguses; enamikul juhtudest tekib reaktsioon esimese kuu jooksul. Ravi ibuprofeeniga tuleb lõpetada esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuse või muude ülitundlikkuse sümptomite avaldumisel ja maksafunktsiooni kahjustusele viitavate nähtavate ja püsivate sümptomite avaldumisel.

### Süsteemne erütematoosne luupus (SEL) ja segatüüpi sidekoehaigus

Süsteemse erütematoosse luupuse (SEL) ja segatüüpi sidekoehaigustega patsientidel võib esineda suurenenud risk aseptilise meningiidi tekkeks (vt allpool ja lõik 4.8).

### Aseptiline meningiit

Harvadel juhtudel on ibuprofeeniga ravitud patsientidel täheldatud aseptilist meningiiti. Kuigi see esineb tõenäolisemalt patsientidel, kellel on süsteemne erütematoosne luupus ja sellega seotud sidekoehaigused, on sellest teatatud ka patsientidel, kellel ei ole kaasuvat kroonilist haigust.

### Infektsioonid ja infestatsioonid

Tuulerõugetest võivad erandjuhtudel alguse saada tõsised naha ja pehmete kudede infektsioossed tüsistused.

Praeguseks ei ole välistatud MSPVA-de soodustav roll nende infektsioonide süvenemisel. Seetõttu on tuulerõugete korral soovitatav vältida ibuprofeeni kasutamist.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Valuvaigistid, palavikku vähendavad ravimid ja MSPVA-d võivad põhjustada potentsiaalselt tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, sh anafülaktilisi reaktsioone, isegi eelneva kokkupuuteta seda tüüpi ravimitega. Ülitundlikkuse risk pärast ibuprofeeni manustamist näib olevat suurem patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud ülitundlikkust teiste valuvaigistite, palavikku vähendavate ravimite, MSPVA-de suhtes ja patsientidel, kellel on hingamisteede ülitundlikkus (astma), heinapalavik, ninapolüübid või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või esinenud angioödeemi juhte (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Allergiline reaktsioon võib avalduda astmahoogude (nn valuvaigisti astma), Quincke ödeemi või nõgestõvena.

Rasket ülitundlikkusreaktsiooni (nt anafülaktiline šokk) on täheldatud harva. Esimeste ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite avaldumisel tuleb ravi ibuprofeeniga kohe lõpetada.

### Vähenenud südame, neerude ja maksa funktsioon

Neeru-, südame- või maksakahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, kuna MSPVA-de kasutamine võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. See risk on veelgi suurenenud patsientidel, kes kasutavad erinevate valuvaigistite kombinatsioone regulaarselt. Neeru-, südame- või maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kasutada minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul ning regulaarselt jälgida kliinilisi sümptome ja kontrollida verepilti, seda eriti pikemaajalise ravi korral (vt lõik 4.3).

### Ravimite liigtarvitamisest tingitud peavalu

Pikaajaline mis tahes tüüpi valuvaigistite kasutamine võib süvendada peavalusid. Kui selline olukord on tekkinud või selle kahtluse korral, tuleb pöörduda arsti poole ja ravi katkestada. Ravimite liigtarvitamisest tingitud peavalu saab kahtlustada patsientidel, kellel on sagedased või igapäevased peavalud vaatamata regulaarsele peavalu ravimite kasutamisele või nende kasutamise tõttu..

Seedetrakti probleemide, süsteemse erütematoosse luupuse (SEL), hematoloogiliste või hüübimishäirete ja astmaga patsiente peab ravima ettevaatusega ja neid peab MSPVA-ravi jooksul hoolikalt jälgima, sest nende seisund võib MSPVA tõttu halveneda.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Vältida tuleb järgmisi kombinatsioone ibuprofeeniga:

*Dikumarooli rühm:* MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, nt varfariini toimet.

Eksperimentaaluurinud on näidanud, et ibuprofeen tugevdab varfariini toimet veritsusajale. MSPVA-d ja dikumarooli rühma metaboliseeritakse sama ensüümi, CYP2C9 poolt.

*Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid:* MSPVA-sid ei tohi kombineerida trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega, nagu tiklopidiin, trombotsüütide funktsiooni täiendava inhibeerimise tõttu (vt allpool).

*Metotreksaat:* MSPVA-d inhibeerivad metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ja selle tulemusel võivad ilmned mõned metaboolsed koostoimed koos metotreksaadi kliirensi aeglustumisega. Seetõttu tuleb alati vältida MSPVA-de välja kirjutamist ravi korral metotreksaadi suurte annustega (vt allpool).

*Atsetüülsalitsüülhape:* Üldiselt ei soovitata ibuprofeeni koos atsetüülsalitsüülhappega kasutada kõrvaltoimete esinemise riski suurenemise tõttu.

Uuringute käigus kogutud andmed näitavad, et nimetatud ravimite üheaegsel annustamisel võib ibuprofeen takistada väikeses annuses manustatud atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile. Kuigi pole kindel, kas nende andmete põhjal on võimalik kliinilises situatsioonis üldistusi teha, ei saa välistada võimalust, et ibuprofeeni regulaarne pikaajaline kasutamine võib vähendada väikeses annuses manustatava atsetüülsalitsüülhappe kaitsvat toimet südamele. Ibuprofeeni ajutise kasutamisega ei kaasne tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet (vt lõik 5.1).

*Südame glükosiidid:* MSPVA-d võivad süvendada südamepuudulikkust, vähendada glomerulaarfiltratsiooni ja suurendada südame glükosiidide (nt digoksiin) taset plasmas.

*Mifepristoon:* Teoreetiliselt võib toime väheneda mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), sh atsetüülsalitsüülhappe, prostaglandiinivastaste omaduste tõttu. Piiratud hulk andmeid viitavad, et MSPVA-te manustamine samal päeval, kui manustatakse prostaglandiini, ei mõjuta mifepristooni või prostaglandiini toimeid emakakaela küpsemisele ega emaka kontraktiilsusele ning ei vähenda meditsiinilise raseduse katkestamise kliinilist tõhusust.

*Sulfonüüluuread:* Harva on teatatud hüpoglükeemia esinemisest patsientidel, kes võtavad sulfonüüluurea ravimeid koos ibuprofeeniga.

*Zidovudiin:* On tõestatud, et HIV-positiivsetel hemofiiliat põdevatel patsientidel, keda ravitakse zidovudiini ja ibuprofeeniga üheaegselt, esineb suurem risk hemartrooside ja hematoomide tekkeks.

Järgmiste kombinatsioonide korral ibuprofeeniga võib olla vajalik annuse kohandamine:

*Antihüpertensiivsed ained:* MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ainete toimet.

*Aminoglükosiidid:* MSPVA-d võivad vähendada aminoglükosiidide eritumist. *Lapsed:* Samaaegse ravi ajal ibuprofeeni ja aminoglükosiididega tuleb rakendada ettevaatust.

*Liitium:* Ibuprofeen vähendab liitiumi renaalset kliirensit, mille tagajärjel võib liitiumi tase suurenda. Seda kombinatsiooni tuleb vältida, kui ei ole võimalik kontrollida sageli liitiumi taset seerumis ning vähendada liitiumi annust.

*AKE inhibiitorid ja angiotensiinII antagonistid:*

Neerukahjustusega patsientidel (nt dehüdreeritud ja/või eakad patsiendid), kellele antakse ravi ajal koos AKE inhibiitorite või angiotensiinII antagonistidega MSPVA-sid, sh selektiivseid tsüklooksügenaas-2 inhibiitoreid, esineb suurem risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tohib sellist kombinatsiooni anda ettevaatusega neerukahjustusega patsientidele, eriti eakatele patsientidele. Pärast kombineeritud ravi algust ja regulaarsete intervallide järel ravi jooksul peavad patsiendid olema adekvaatselt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni kontrollimist (vt lõik 4.4).

*Beetablokaatorid:* MSPVA-d takistavad beeta-adrenoretseptoreid blokeerivate ravimite antihüpertensiivset toimet.

*Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d):*

SSRI-d ja MSPVA-d - mõlemal rühmal on suurenenud risk verejooksu tekkeks, nt seedetraktist. See risk suureneb kombineeritud ravi korral. Mehhanism võib olla seotud serotoniini vähenenud tagasihaardega trombotsüütides (vt lõik 4.4).

*Tsüklosporiin:* MSPVA-de ja tsüklosporiini samaaegne manustamine suurendab arvatavasti nefrotoksilisuse riski prostatsükliini sünteesi vähenemise tõttu neerudes. Seega tuleb kombineeritud ravi korral hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

*Kaptopriil:* Eksperimentaalsed uuringud näitavad, et ibuprofeen takistab kaptopriili toimet naatriumi eritumisele.

*Kolestüramiin:* Ibuprofeeni ja kolestüramiini samaaegne manustamine pidurdab ja vähendab (25% võrra) ibuprofeeni imendumist. Neid ravimeid võib anda vähemalt 2-tunnise intervalliga.

*Tiasiidid, tiasiidisarnased ravimid ja lingudiureetikumid:* MSPVA-d võivad takistada furosemiidi ja bumetaniidi diureetilist toimet, võimalik et läbi prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise. Samuti võivad need takistada ka tiasiidide antihüpertensiivset toimet.

*Takroliimus:* MSPVA-de ja takroliimuse samaaegne manustamine suurendavad arvatavasti nefrotoksilisuse riski prostatsükliini sünteesi vähenemise tõttu neerudes. Seega tuleb kombineeritud ravi korral hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

*Metotreksaat:* Potentsiaalse koostoime riski MSPVA ja metotreksaadi vahel tuleb arvestada ka väikeseannuselise metotreksaatravi korral, eriti neerukahjustusega patsientidel. Millal iganes kombineeritud ravi kasutatakse, tuleb jälgida neerufunktsiooni. Kui 24 tunni jooksul antakse nii MSPVA-d kui metotreksaati, tuleb rakendada ettevaatust, sest metotreksaadi tase plasmas võib suureneeda, põhjustades suurenenud toksilisust (vt eespool).

*Kortikosteroidid:* Samaaegne ravi suurendab riski seedetrakti haavandi või verejooksu tekkeks.

*Trombotsüütide agregatsiooni vastased ravimid:* Suurem risk seedetrakti verejooksu tekkeks (vt eespool).

*Kinoloon-antibiootikumid:* Loomkatsed näitavad, et MSPVA-sid koos kinoloonidega võtvatel patsientidel on suurem risk krampide tekkeks. Patsientidel, kes kasutavad MSPVA-sid koos kinoloonidega, võib olla suurem risk krampide tekkeks.

*Teised valuvaigistid ja selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid:* Vältida samaaegset kahe või enama MSPVA kasutamist, (sh tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid), kuna see võib suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.4).

*Taimsed ekstraktid:* MSPVA-sid koos Ginkgo biloba'ga võtvatel patsientidel on suurem risk verejooksu tekkeks.

*CYP2C9 inhibiitorid:* Ibuprofeeni samaaegne manustamine CYP2C9 inhibiitoritega võib tõsta ibuprofeeni (CYP2C9 substraat) ekspositsiooni. Uuringus vorikonasooli ja flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitorid) esines S(+)-ibuprofeeni ekspositsiooni ligikaudu 80...100%-line tõus. Kui samaaegselt manustatakse tugevaid CYP2C9 inhibiitoreid, tuleb kaaluda ibuprofeeni annuse vähendamist, eriti kui ibuprofeeni kõrget annust manustatakse vorikonasooli või flukonasooliga.

*Ritonaviir:* MSPVA-de kontsentratsioon vereplasmas võib suureneeda.

*Probenetsiid:* see aeglustab MSPVA-de eritumist, mistõttu nende kontsentratsioon vereplasmas võib suureneeda.

*Pemetrekseed:* Koostoime pemetrekseediga, sest esineb suurenenud toksilisuse risk renaaalse kliirensi vähenemise tõttu. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kreatiniini kliirens 45...80 ml/min, tule

seada kombinatsiooni vältida. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel piisab ettevaatusabinõuna neerufunktsiooni analüüside jälgimisest.

Koostoime uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### *Rasedus*

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib kahjustavalt mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad suurenenud riski raseduse katkemiseks ja kardiaalse väärengu ning gastroskiisi tekkeks pärast prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamist raseduse varajases järgus. Absoluutne kardiovaskulaarse väärengu risk suurenes vähem kui 1%-lt kuni ligikaudu 1,5%-ni. Usutavasti suureneb risk koos annuse ja ravi kestusega. Loomadel on prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamisel näidatud esinemissageduse suurenemist tiinuse katkemiste (nii enne kui pärast implanteerumist) ja embrüofetaalse suremuse osas. Samuti on teatatud lisaks mitmesuguste väärengute (sh kardiovaskulaarsed), esinemissageduse suurenemisest loomadel, kes said organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid. Esimesel ja teisel raseduse trimestril ei tohi ibuprofeeni anda, välja arvatud juhul kui see on absoluutselt hädavajalik. Kui ibuprofeeni võetakse naise poolt, kes püüab rasestuda, või raseduse esimese ja teise trimestri jooksul, peab annus olema nii väike ja ravi kestus nii lühike kui võimalik.

Kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaarset toksilisust (*ductus arteriosus*'e enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerufunktsiooni kahjustust, mis võib areneda neerupuudulikkuseks ja oligohüdrarnioniks.

Emal ja vastsündinul, raseduse lõpul:

- veritsusaja pikenemist;
- emaka kontraktsioonide pärssimist, põhjustades sünnituse hilinemist või pikaajalist sünnitust.

Seega on ibuprofeen raseduse viimasel trimestril vastunäidustatud.

##### *Imetamine*

Ibuprofeen eritub rinnapiima, kuid kasutatuna terapeutilistes annustes lühiajaliseks raviks ei tundu toimet imikule olevat. Kuid pikema ravikuuri vajadusel tuleks kaaluda lapse rinnast võõrutamist.

##### *Fertiilsus*

Ibuprofeeni kasutamine võib kahjustada fertiilsust, mistõttu seda ravimit ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kel esineb häireid seoses rasestumisega või kel teostatakse viljatuse uuringuid, tuleb arvestada ibuprofeeni võtmisest loobumisega.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ibuprofeeniga võib teatud patsientidel mõjutada reaktsioonikiirust. Seda tuleb arvesse võtta tegevustes, mis nõuavad suurenenud valvsust. MSPVA-de võtmise korral võivad esineda kõrvaltoimed, nt pearinglus, uimasus, väsimus ja nägemishäired. Nende kõrvaltoimete avaldumisel ei tohi juhtida autot või käsitseda masinaid.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on enamasti seotud ibuprofeeni farmakoloogilise toimega prostaglandiini sünteesile. Sageasemad kõrvaltoimed on düspepsia ja kõhulahtisus, mis ilmnevad hinnanguliselt ligikaudu 10...30%-l ravitud patsientidest.

Kõrvaltoimed, millel on vähemalt võimalik seos ibuprofeeniga, on esitatud MedDRA esinemissageduse konventsiooni ja organsüsteemi klassi andmebaasi alusel. Kasutatud on järgmist esinemissageduste jaotust: 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) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Riniit
	Harv	Aseptiline meningiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Leukopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia ja hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktiline reaktsioon
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus, ärevus
	Harv	Depressioon, segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus
	Aeg-ajalt	Paresteesia, somnolentsus
	Harv	Optiline neuriit
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäire
	Harv	Toksiline optiline neuropaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kuulmiskahjustus
	Harv	Tinnitus, vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Astma, bronhospasm, düspnoe
Seedetrakti häired	Sage	Düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, meleena, veriokse, seedetrakti verejooks
	Aeg-ajalt	Gastriit, kaksteistsõrmikuhaavand, maohaavand, haavandid suus, seedetrakti perforatsioon
	Väga harv	Pankreatiit
	Teadmata	Koliidi ägenemine ja Crohn'i tõbi
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Hepatiit, ikterus, maksafunktsiooni häire
	Harv	Maksakahjustus
	Väga harv	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, kihelus, purpur, angioödeem, fotosensitiivne reaktsioon
	Väga harv	Rasked nahareaktsioonid (nt multiformne erüteem, bulloossed reaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs)
	Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerutoksilisuse erinevad vormid, nt tubulointerstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom ja neerupuudulikkus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Harv	Turse
Südame häired	Teadmata	Südamepuudulikkus, müokardiinfarkt (vt ka lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Hüpertensioon

Südame ja vaskulaarsed häired:

MSPVA-de kasutamisel on täheldatud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust. Kliinilised uuringud näitavad, et ibuprofeeni kasutamist, eelkõige just suurtes annustes (2400 mg ööpäevas), võib seostada arteriaalse tromboosi (nt müokardi infarkt või insult) riski vähese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad tekkida peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eelkõige eakatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi häired:

MSPVA-de manustamise järgselt on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Need võivad olla

- mitte-spetsiifiline allergiline reaktsioon ja anafülaksia;
- hingamisteedega seotud reaktsioon, sh astma, astma süvenemine, bronhospasm või düspnoe, või
- teatud nahahaigused, sealhulgas erinevad lööbed, kihelus, nõgestõbi, purpur, angioödeem, ja väga harva multiformne erüteem, bulloosne dermatiit (sh Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Täheldatud on nohu ja aseptilise meningiidi (eriti olemasoleva autoimmuunhaigusega patsientidel, nt süsteemne erütematoosne luupus, segatüüpi sidekoehaigused) sümptomeid, nagu kaelajäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või desorienteeritus (vt lõik 4.4).

MSPVA-de kasutamisega ajaliselt kokkulangeva kõrvaltoimena on kirjeldatud infektsiooniga seotud põletike ägenemist (nt nekrotiseeriva fastsiidi teke). Kui infektsiooni nähud tekivad või süvenevad ibuprofeeni kasutamisel, tuleb patsiendil soovitada pöörduda kohe arsti poole.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: Tuulerõugete ajal võib erandjuhtudel ilmnedä tõsiseid naha ja pehmete kudede infektsioosseid tüsistusi (vt ka "Infektsioonid ja infestatsioonid").

Ibuprofeen võib pikendada veritsusaega, mille põhjuseks on pöörduv trombotsüütide agregatsiooni pärssimine.

MSPVA-raviga seoses on teatatud haavandilise koliidi ja Crohni tõve halvenemisest.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### *Toksilisus*

Sümptomite tekke risk on annuste juures > 80...100 mg/kg. Annuste juures > 200 mg/kg on tõsiste sümptomite tekke risk, kuigi see on individuaalne. Annus 560 mg/kg andis 15 kuu vanusel lapsel tõsise mürgistuse; 3,2 g annus 6-aastaselt kerge kuni keskmise raskusega mürgistuse; 2,8...4 g annus 1½-aastaselt ja 6 g annus 6-aastaselt andis tõsise mürgistuse isegi pärast maoloputust; 8 g annus täiskasvanul keskmise raskusega mürgistuse ja > 20 g annus täiskasvanul väga raske mürgistuse. 8 g

annuse manustamisel 16-aastasele põhjustas neerufunktsiooni häire ja 12 g annus koos alkoholiga manustatuna teismelisel akuutse tubulaarne kroosi.

### *Sümptomid*

Enamikul patsientidest, kes on alla neelanud märkimisväärse koguse ibuprofeeni, avalduvad sümptomid 4...6 tunni jooksul.

Kõige sagedamini esinevad üleannustamise sümptomid on seedetrakti sümptomid: iiveldus, kõhuvalu ja oksendamine (võib sisaldada verd). Kesknärvisüsteemi (KNS) sümptomid on peavalu, tinnitus, segadus ja nüstagn. Suurte annuste manustamisel võivad tekkida teadvusekadu ja krampid (peamiselt lastel). On teatatud ka kardiovaskulaarsest toksilisusest, sealhulgas bradükardia, tahhükardia ja hüpotensioon. Võivad tekkida hüpernatreemia, neerukahjustus ja hematuuria. Tõsise mürgistuse korral võib esineda metaboolne atsidoos. Märkimisväärse üleannustamise korral võib tekkida neerupuudulikkus ja maksakahjustus. Vahetevahel on teatatud hüpotermiast ja ägedast respiratoorse distressi sündroomist.

### *Ravi*

Patsientide ravi on sümptomaatiline ja toetav vastavalt vajadusele. Kui potentsiaalselt toksilise annuse sissevõtmisest on möödunud vähem kui üks tund, võib kaaluda aktiivsõe manustamist. Teise võimalusena võib täiskasvanutel esimese tunni jooksul pärast potentsiaalselt eluohtliku annuse manustamist kaaluda maoloputust. Seedetrakti sümptomite korral manustada antatsiide. Hüpotensiooni korral manustada intravenooset lahust ja vajadusel tagada inotropne toetus. Tuleb tagada uriini eritumine normaalses koguses. Korrigeerida happe-aluse ja elektrolüütide tasakaal. Patsiente tuleb jälgida vähemalt neli tundi pärast potentsiaalselt toksilise annuse sissevõtmist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, propioonhappe derivaadid.

ATC kood: M01AE01

### *Toimemehhanism*

Ibuprofeen kuulub mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) rühma. See sisaldab propioonhappe derivaati p-isobutüül-hüdratropset hapet. Ibuprofeenil on põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikku alandav toime. Antiflogistiline toime on võrreldav atsetüülsalitsüülhappe või indometatsiiniga. Ibuprofeeni farmakoloogiline toime on tõenäoliselt seotud selle võimega inhibeerida prostaglandiini sünteesi. Ibuprofeen pikendab veritsusaega läbi trombotsüütide agregatsiooni pöörduva inhibeerimise.

### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Uuringute käigus kogutud andmed näitavad, et ibuprofeen võib inhibeerida väikese annuse atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile, kui neid aineid manustatakse samaaegselt. Ühes uuringus, kus ibuprofeeni üksikannus 400 mg võeti 8 h enne või 30 minuti jooksul pärast toimeainet koheselt vabastava atsetüülsalitsüülhappe annust (81 mg), ilmnes atsetüülsalitsüülhappe toime vähenemine tromboksaani moodustumisele või trombotsüütide agregatsioonile. Kuigi nende andmete ekstrapoleerimine kliinilisse situatsiooni on ebakindel, ei saa välistada, et ibuprofeeni regulaarne ja pikaajaline kasutamine võib vähendada atsetüülsalitsüülhappe madalate annuste kardioprotektiivset toimet. Ibuprofeeni juhuslikul kasutamisel ei ole kliiniliselt olulised toimed tõenäolised (vt lõik 4.5).

Ibuprofeen inhibeerib renaalse prostaglandiini sünteesi. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidele ei ole see toime eriti oluline. Kroonilise neerupuudulikkusega, südame dekompenatsiooniga või maksapuudulikkusega patsientidel võib prostaglandiini sünteesi inhibeerimine viia ägeda neerupuudulikkuse, vedelikupeetuse ja südamepuudulikkuseni (vt lõik 4.3)

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Ibuprofeen imendub seedetraktist kiiresti biosaadavusega 80...90%. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub üks kuni kaks tundi peale manustamist. Manustades koos toiduga on maksimaalne kontsentratsioon seerumis madalam ning see saabub aeglasemalt võrreldes ravimi võtmisega tühja kõhuga. Toit ei vähenda olulisel määral üldist biosaadavust.

### *Jaotumine*

Ibuprofeen seondub plasmavalkudega ulatuslikult (99%). Ibuprofeeni jaotusruumala on väike, täiskasvanutel ligikaudu 0,12...0,2 l/kg.

### *Biotransformatsioon*

Ibuprofeen metaboliseerub maksas kiiresti tsütokroom P450, eelistatult CYP2C9 vahendusel kaheks peamiseks inaktiivseks metaboliidiks, 2-hüdroksüibuprofeeniks ja 3-karboksüibuprofeeniks. Pärast ravimi suukaudset manustamist on natuke vähem kui 90% ibuprofeeni suukaudsest annusest leitav uriinis oksüdeeritud metaboliitide ja nende glükuroonkonjugaatidena. Väga väike hulk ibuprofeeni eritub uriiniga muutumatul kujul.

### *Eliminatsioon*

Eritumine neerude kaudu on kiire ja täielik. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi. Ibuprofeen eritub peaaegu täielikult 24 tunni jooksul pärast viimase annuse manustamist.

### *Patsientide erirühmad*

#### Eakad

Eeldades, et neerukahjustust ei esine, on noorte ja eakate vahelised erinevused farmakokineetilises profiilis ning eritumises uriiniga väikesed ning kliiniliselt ebaolulised.

#### Lapsed

Ibuprofeeni süsteemne ekspositsioon pärast kehakaalu järgi kohandatud raviannuse manustamist (5 mg/kg kuni 10 mg/kg kehakaalu kohta) 1-aastastele ja vanematele lastele on ilmselt sarnane täiskasvanutele.

3 kuu kuni 2,5 aasta vanustel lastel on leitud suurem ibuprofeeni jaotusruumala (l/kg) ning kliirens (l/kg/h) kui > 2,5...12-aastastel lastel.

### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega patsientidel on teatatud suuremast seondumata (S)-ibuprofeeni tasemest, kõrgemast (S)-ibuprofeeni AUC väärtusest ning suurenenud enantiomeeride AUC (S/R) suhtest võrreldes tervete kontrollisikutega.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kellele teostatakse dialüüsi, on keskmine vaba ibuprofeeni fraktsioon ligikaudu 3%, võrreldes 1%-ga tervetel vabatahtlikel. Raske neerufunktsiooni kahjustus võib põhjustada ibuprofeeni metaboliitide kuhjumist. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata. Metaboliite saab eemaldada hemodialüüsiga (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

### *Maksakahjustus*

Alkoholne maksahaigus koos kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ei põhjustanud farmakokineetilistes parameetrites olulisi muutusi. Tsirroosiga patsientidel, kellel esines mõõduka maksakahjustus (Child Pugh skoor 6...10) ning keda raviti ratseemilise ibuprofeeniga, täheldati poolväärtusaja keskmiselt 2-kordset pikenedamist ning enantiomeeride AUC suhe (S/R) oli oluliselt madalam võrreldes tervete kontrollisikutega, mis viitab (R)-ibuprofeeni metaboolse inversiooni halvenemisele (S)-enantiomeeriks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad prekliinilised ohutusandmed, mis eristuksid muust infost, mida on käsitletud selles ravimi omaduste kokkuvõttes.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Naatriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Mikrokristalliline tselluloos

Magneesiumstearaat

#### *Tableti kate*

Hüpromelloos

Triatsetiin

Titaandioksiid (E171)

Erütrosiini alumiiniumlakk (E127)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC - alumiiniumblistrid või PVC/PVdC - alumiiniumblistrid.

Pakendi suurused: 10, 14, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 60, 84, 100 või 500 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

916216

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019