

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nurofen Orange, 100 mg pehmed närimiskapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 pehme närimiskapsel sisaldab 100 mg ibuprofeeni.

INN. *Ibuprofenum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

358,3 mg glükoosi ühes pehmes närimiskapslis;
251,6 mg sahharoosi ühes pehmes närimiskapslis;
0,01 mg sojaletsitiini ühes pehmes närimiskapslis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehme närimiskapsel.

Oranž ruudukujuline želatiinist pehme närimiskapsel, millele on valge tindiga trükitud „N100“. Pehme želatiinkapsli laius on ligikaudu 5 kuni 8 mm ja diagonaali pikkus 15 kuni 17 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on näidustatud lastele kehakaaluga 20 kg (7-aastased) kuni 40 kg (12-aastased).
Palaviku alandamine ja ülemiste hingamisteede infektsiooni ning gripi sümptomite leevendamine.
Nõrga kuni mõõduka valu leevendamine, nt kurgu-, hamba-, kõrva- ja peavalu, kerge valulikkuse ja nihestuse puhul.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Suukaudseks ja ainult lühiajaliseks kasutamiseks.

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

Ibuprofeeni annustatakse lastel sõltuvalt kehakaalust, reeglina üksikannusena 5 kuni 10 mg ühe kg kehakaalu kohta. Nurofen Orange maksimaalne ööpäevane annus on 20...30 mg ühe kg kehakaalu kohta. Soovitatava ööpäevase annuse saamiseks annustada järgnevalt:

Lapse kehakaal (kg)	Vanus (aasta)	Üksikannus	Maksimaalne ööpäevane annus
20...29	7...9	200 mg ibuprofeeni (vastab 2 kapslile)	600 mg ibuprofeeni (vastab 6 kapslile)
30...40	10...12	300 mg ibuprofeeni (vastab 3 kapslile)	900 mg ibuprofeeni (vastab 9 kapslile)

Manustada vajadusel ligikaudu iga 6 kuni 8 tunni järel (või minimaalselt 6 tundi iga annuse vahel).

Mitte kasutada alla 7 aastastel lastel või lastel kehakaaluga alla 20 kg.

Kui lapsel on seda ravimit vaja võtta üle 3 päeva või kui sümptomid halvenevad, tuleb arstiga ühendust võtta.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus:

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust vähendada (raske neerupuudulikkusega patsiendid, vt lõik 4.3).

Maksakahjustus:

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust vähendada (raske maksa düsfunktsiooniga patsiendid, vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslit tuleb närida enne allaneelamist. Vett ei ole vaja kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Varasemalt tekkinud ülitundlikkusreaktsioonid (nt astma, riniit, angioödeem või urtikaaria), mida seostatakse atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de kasutamisega.

Olemasolev või anamneesis korduv peptiline haavand/verejooks (kaks või rohkem kindlat haavandumise või verejooksu juhtu).

Anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.

Raske südamepuudulikkus (NYHA IV klass), raske maksapuudulikkus või raske neerupuudulikkus (vt lõik 4.4).

Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).

See ravim sisaldab sojaletsitiini. Kui te olete allergiline maapähklite või soja suhtes, ärge seda ravimit kasutage.

Tserebrovaskulaarne või muu aktiivne verejooks.

Selgitamata põhjustega vereloomehäired.

Raske dehüdratsioon (mille on põhjustanud oksendamine, kõhulahtisus või ebapiisav vedeliku tarbimine).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kui kasutada väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrollimiseks (vt allpool „Seedetrakt ja kardiovaskulaarsed riskid“)

Eakatel on suurem MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete esinemissagedus, eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võivad olla fataalsed.

Hingamiseliinid

Bronhospasm võib tekkida patsientidel, kellel on või on olnud anamneesis bronhiaalastma või allergia.

Teised MSPVA-d

Tuleb vältida ibuprofeeni samaaegset kasutamist MSPVA-dega, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Süsteemne erütematoosne luupus ja segatüüpi sidekoehaigus

Süsteemne erütematoosne luupus ja segatüüpi sidekoehaigus - suurenenud aseptilise meningiidi risk (vt lõik.4.8).

Porfüriini metabolism

Ettevaatus on vajalik patsientidel, kellel on kaasasündinud porfüriini ainevahetuse häire (nt äge intermiteeruv porfüüria).

Neerud

Neerukahjustus, kuna neerufunktsioon võib veelgi halveneda (vt lõigud 4.3 ja 4.8).
Dehüdreeritud lastel on risk neerukahjustuse tekkeks.

Üldiselt võib analgeetikumide harjumuslik kasutamine, eriti mitmete valuvaigistavate ainete kombineeritud kasutamine, viia püsiva neerukahjustuse tekkimiseni riskiga neerupuudulikkuse tekkeks (analgeetiline nefropaatia).

Maks

Maksa düsfunktsioon (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Operatsioonid

Ettevaatus on vajalik vahetult peale suurt operatsiooni.

Allergia

Ettevaatus on vajalik patsientidel, kellel on tekkinud allergilised reaktsioonid teiste ainete suhtes, kuna neil esineb suurenenud ülitundlikkusreaktsioonide tekkimise risk ka Nurofen Orange kasutamisel.

Patsientidel, kellel on heinapalavik, nina polüübid või krooniline obstruktiivne respiratoorne haigus, esineb suurem oht allergiliste reaktsioonide tekkeks. Need võivad avalduda astmahoogudena (nn analgeetiline astma), Quincke ödeemi või nõgestõvena.

Väga harva on täheldatud raskeid ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks anafülaktiline šokk). Ülitundlikkusreaktsioonide esmaste nähtude tekkimisel pärast Nurofen Orange võtmist tuleb ravi katkestada. Sõltuvalt sümptomite raskusastmest peavad kvalifitseeritud tervishoiutöötajad rakendama vastavaid ravivõtteid.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Ettevaatus (konsulteerimine arsti või apteekriga) on vajalik enne ravi alustamist patsientide puhul, kellel on anamneesis MSPVA-de kasutamisega seotud hüpertensioon ja/või südamepuudulikkus, kuna vedeliku retensiooni, hüpertensiooni ja turseid on teatatud seoses MSPVA-de raviga.

Kliinilised uuringud näitavad, et ibuprofeeni kasutamist, eelkõige just suurtes annustes (2400 mg ööpäevas), võib seostada arteriaalsete trombootiliste häirete (nt müokardiinfarkt või insult) riski vähese suurenemisega. Epidemioloogilistest uuringutest ei ole üldiselt ilmnenu, et ibuprofeeni kasutamine väikestes annustes (nt ≤ 1200 mg ööpäevas) suurendaks arteriaalsete trombootiliste häirete riski. Ravile allumatu hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse (NYHA II...III klass), diagnoositud isheemilise südamehaiguse, perifeersete arterite haiguse ja/või peaaugu veresoonte haigusega patsiente tohib ibuprofeeniga ravida üksnes hoolika kaalumise järel ja vältida tuleb suurte annuste (2400 mg ööpäevas) manustamist. Hoolikalt tuleb kaaluda ka kardiovaskulaarsete haiguste (nt hüpertensioon,

hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) riskifaktoritega patsientide pikaajalist ravi, eriti kui ibuprofeeni on vaja manustada suurtes annustes (2400 mg ööpäevas).

Mõju naiste fertiilsusele

On mõningaid andmeid, et tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad ovulatsiooni mõjutamise kaudu kahjustada naiste viljakust. See on mööduv ravimi kasutamise lõpetamisel.

Seedetrakt

Ettevaatus on vajalik enne ravi alustamist patsientide puhul, kellel on anamneesis seedetrakti haigused (haavandiline koliit, Crohni tõbi), kuna MSPVA-d võivad põhjustada nende haiguste ägenemist (vt lõik 4.8).

Potentsiaalset letaalset verejooksu, haavandumist või perforatsiooni on teatatud kõikide MSPVA-de kasutamise ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma või tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk on kõrgem MSPVA-de annuse suurendamisel, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on komplitseeritud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), ning eakatel. Nendel patsientidel peab ravi alustama võimalusel väikseima annusega.

Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid (vt allpool ja lõik 4.5) tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (sh misoprostool või prootonpumba inhibiitorid).

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

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi või verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nagu suukaudsed glükokortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui ravi ajal ibuprofeeniga tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi kohe katkestada.

Nahareaktsioonid

MSPVA-de kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahareaktsioonid, milledest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk nende reaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamusel juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Ibuprofeeni manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskesta kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Erandlikult võivad tuulerõuged olla tõsiste naha ja pehmete kudede infektsioonide tekkepõhjuseks. Hetkel ei saa välistada nende infektsioonide halvenemises ka MSPVA-de rolli. Seetõttu on soovitatav Nurofen Orange tuulerõugete korral mitte kasutada.

Trombotsüütide funktsioon

Kuna MSPVA-d võivad pärssida trombotsüütide funktsiooni, tuleb neid kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura (ITP) ja veritsusdiatees.

Nurofen Orange pikaajalisel kasutamisel on vajalik regulaarne maksanäitajate, neerufunktsiooni ja verepildi kontrollimine.

Mis tahes liiki valuvaigistite pikaajaline kasutamine peavalu korral võib teha selle halvemaks. Kui selline olukord on tekkinud või seda kahtlustatakse, tuleb pöörduda arsti poole ja katkestada ravi. Ravimite liigsest tarvitamisest tingitud peavalu diagnoosi tuleks kahtlustada patsientidel, kellel esineb

sagedasi või igapäevaseid peavalusid, vaatamata peavalu ravimite regulaarsele kasutamisele (või selle tõttu).

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

MSPVA-d võivad varjata infektsiooni ja palaviku sümptomeid.

See ravim sisaldab glükoosi. Päriliku glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab sahharoosi. Päriliku fruktoosi talumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraas-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tuleb vältida ibuprofeeni kasutamist kombinatsioonis järgmiste ravimitega:

- **Teised MSPVA-d, kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid:** vältida kahe või enama MSPVA samaaegset kasutamist, kuna võib suurendada risk kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.4).
- **Atsetüülsalitsüülhape**
Ibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe samaaegne manustamine ei ole üldiselt soovitatav, kuna suureneb kõrvaltoimete tekkimise potentsiaalne risk. Eksperimentaalsed andmed viitavad, et ibuprofeen võib takistada väikeses annuses manustatud atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt. 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).

Ibuprofeeni tuleb ettevaatusega kasutada koos järgmiste ravimitega:

- **Antikoagulandid:** MSPVA-d võivad suurendada antikoagulantide (nt varfariin) toimet (vt lõik 4.4).
- **Antihüpertensiivsed ravimid (AKE-inhibiitorid, beetablokaatorid ja angiotensiin II antagonistid) ning diureetikumid:** MSPVA-d võivad vähendada nende ravimite toimet. Diureetikumid võivad suurendada MSPVA-de nefrotoksilisuse riski. Mõnedel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (näiteks dehüdreeritud patsiendid või eakad neerufunktsiooni halvenemisega patsiendid) võib AKE-inhibiitori, beetablokaatori või angiotensiin II antagonisti samaaegne manustamine koos ensüüm tsüklooksügenaasi inhibeeriva ravimiga põhjustada neerufunktsiooni edasise halvenemise, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb nimetatud ravimite kombineerimisel olla ettevaatlik, eelkõige eakate patsientide puhul. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning samaaegse ravi alustamisel ning seejärel regulaarsete ajavahemike järel tuleb kontrollida nende neerufunktsiooni.
Kaaliumi säästvate diureetikumidega samaaegne kasutamine võib suurendada hüperkaleemia riski.
- **Kortikosteroidid:** suurenenud risk seedetrakti haavandite või verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).
- **Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d):** suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).
- **Südameglükosiidid:** MSPVA-d võivad süvendada südamepuudulikkust, vähendada glomerulaarset filtratsiooni ja suurendada plasma glükosiidide taset. Nurofen Orange samaaegne kasutamine koos digoksiinipreparaatidega võib suurendada digoksiini sisaldust seerumis. Seerumi digoksiinisisalduse kontrollimine ei ole õige kasutamise puhul (maksimaalselt 3 päeva jooksul) tavaliselt nõutav.

- **Liitium ja fenütoiin:** on tõendeid potentsiaalselt liitiumi taseme tõusust plasmas koosmanustamisel ibuprofeeniga. Seerumi liitiumi või fenütoini sisalduse kontrollimine ei ole õige kasutamise puhul tavaliselt vajalik.
- **Probenetsiid ja sulfiinpüraasoon:** probenetsiidi või sulfiinpüraasooni sisaldavad ravimid võivad aeglustada ibuprofeeni eritumist.
- **Metotreksaat:** on võimalik metotreksaadi taseme tõus plasmas.
- **Tsüklosporiin:** suurenenud nefrotoksilisuse risk.
- **Mifepristoon:** MSPVA-sid ei või kasutada 8...12 päeva pärast mifepristooni manustamist, kuna MSPVA-d võivad vähendada mifepristooni toimet.
- **Takroliimus:** MSPVA-de ja takroliimuse samaaegsel kasutamisel suureneb võimalik nefrotoksilisuse risk.
- **Zidovudiin:** suurenenud hematoloogilise toksilisuse risk, kui MSPVA-d antakse koos zidovudiiniga. HIV-positiivsetel hemofiiliaga patsientidel, kes on samaaegselt kasutanud zidovudiini ja ibuprofeeni, on täheldatud suurenenud riski hemartroosi ja verevalumite tekkeks.
- **Kinoloonantibiootikumid:** loomuringud on näidanud, et MSPVA-d suurendavad krampide tekkimise riski, mida seostatakse kinoloonantibiootikumide kasutamisega. Patsientidel, kes kasutavad üheaegselt MSPVA-sid ja kinoloone, võib suureneeda risk krampide tekkeks.
- **Suukaudsed hüpoglükeemilised ained:** sulfonüüluurea ravimite metabolismi inhibeerimine, pikenenud poolväärtusaeg ja suurenenud hüpoglükeemia risk.
- **Aminoglükosiidid:** MSPVA-d võivad vähendada aminoglükosiidide eritumist. Lapsed: ettevaatlik tuleb olla ibuprofeeni ja aminoglükosiidide koos kasutamisel.
- **CYP2C9 inhibiitorid:** ibuprofeeni ja CYP2C9 inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada ibuprofeeni (CYP2C9 substraat) ekspositsiooni. Uuring vorikonasooli ja flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitorid) näitas S(+)-ibuprofeeni hulga suurenemist ligikaudu 80...100%. Ibuprofeeni annuse vähendamist tuleb kaaluda, kui CYP2C9 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt, eriti kui suureannuselise ibuprofeeni manustatakse koos vorikonasooli või flukonasooliga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib ebasoodsalt mõjuda rasedusele ja/või embrüo/loote arengule.

Epidemioloogiliste uuringute andmed on näidanud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamine raseduse varajases faasis võib põhjustada raseduse katkemiste, südame väärarendite ja gastroskiisi ohu suurenemist. Arvatavasti see risk suureneb vastavalt annuse suurenemisele ja ravi kestusele. Absoluutne risk südame-veresoonkonna väärarengute tekkeks oli suurenenud vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. Loomkatsetes on prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamine põhjustanud loote pre- ja postimplantatsioonilist hukkamist ning embrüo/loote suremust. Lisaks sellele on loomadel, kellele prostaglandiinide sünteesi inhibiitorit manustati organogeneesi perioodil, täheldatud erinevate väärarendite (sealhulgas südame-veresoonkonna väärarendid) esinemissageduse suurenemist.

Raseduse esimesel ja teisel trimestril tohib ibuprofeeni kasutada ainult äärmise vajaduse korral. Kui ibuprofeeni kasutab naine, kes püüab rasestuda, või kasutab seda raseduse esimesel ja teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (koos arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalhüpertensiooniga);
- neerufunktsiooni häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos lootevee vähesusega.

emal ja vastsündinul, raseduse lõpus:

- võimalikku veritsusaja pikenedamist – trombotsüütide agregatsioonivastane toime, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste korral;

- emaka kontraktsioonide pärssimist, mille tulemuseks on sünnitustegevuse hilinemine või pikenemine.

Seega on ibuprofeen raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ibuprofeen ja selle metaboliidid erituvad ainult väikeses koguses rinnapiima. Et kahjulikke toimeid imikule ei ole praeguse ni teada, ei ole ibuprofeeni lühiaegsel kasutamisel soovitatud annuses valu ja palaviku korral üldiselt vaja rinnaga toitmist katkestada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nurofen Orange ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud kõrvaltoimete loetelu hõlmab kõiki kõrvaltoimeid, mida ibuprofeeniga ravimise ajal on täheldatud, sealhulgas ka neid kõrvaltoimeid, mis on tekkinud ibuprofeeni suurte annuste pikaajal kasutamisel reumaatiliste haigustega patsientide ravis. Toodud kõrvaltoimete esinemissagedus, mis katab ka väga haruldasi kirjeldusi, põhineb ibuprofeeni lühiaegsel kasutamisel maksimaalses ööpäevases annuses kuni 1200 mg suukaudsete ravimvormide korral ja 1800 mg suposiitide korral. Tuleb arvestada, et alltoodud kõrvaltoimed on valdavalt annusest sõltuvad ja võivad indiviiditi varieeruda.

Ibuprofeeniga seotud kõrvaltoimed on toodud allpool. Need on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Sagedused on defineeritud järgnevalt:

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 grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras:

Kõige sagedamini on täheldatud seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on enamasti annusest sõltuvad, eriti seedetrakti verejooksu esinemise risk, mis sõltub annustamisvahemikust ja ravi kestusest. Võib tekkida peptiline haavand, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis võib mõnikord lõppeda fataalselt, eriti eakatel (vt lõik 4.4). On teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, kõhupuhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, meleenast, hematemeesist, haavandilisest stomatiidist, haavandilise koliidi ja Crohni tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

Seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust.

Kliinilised uuringud lubavad oletada, et ibuprofeeni kasutamine, eriti suurtes annustes (2400 mg ööpäevas), võib olla seotud arteriaalsete trombootiliste häirete (nt müokardiinfarkt või insult) veidi suurenenud riskiga (vt lõik 4.4).

On kirjeldatud infektsioosete põletike ägenemist (nt nekrotiseeruva fastsiidi teke) mittesteroidsete põletikuvastaste ainete süsteemse kasutamise ajal. See võib olla seotud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite toimemehhanismiga.

Kui Nurofen Orange kasutamise ajal tekivad või ägenevad infektsiooni tunnused, soovitatakse patsiendil viivitamata arsti juurde minna. Tuleb kindlaks teha, kas on näidustatud infektsioonivastane/antibiootikumravi.

Pikaajalise ravi korral tuleb regulaarselt kontrollida verepilti.

Patsienti tuleb instrueerida, et kui tekib mõni ülitundlikkuse reaktsioon, mis võib juhtuda isegi esmasel kasutamisel, tuleb kohe arsti teavitada ja lõpetada Nurofen Orange võtmine, vajalik on viivitamatu arstiabi.

Patsienti tuleb instrueerida lõpetama ravimi võtmine ja pöörduma kohe arsti poole, kui tekib valu ülakõhus, meleena või hematemees.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga harv	Nakkuslike põletike ägenemine (nt nekrotiseeruva fastsiidi teke), üksikjuhtudel võivad tuulerõugete korral tekkida rasked nahainfektsioonid ja pehmete kudede komplikatsioonid.
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Hematopoeetilised häired (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, agranulotsütoos). Esimesed sümptomid on palavik, kurguvalu, pindmised suuhaavandid, gripilaadsed sümptomid, raske kurnatus, nina- ja nahaveritsus ning verevalumid. Sellisel juhul tuleb patsiendile soovitada ravimi kasutamine lõpetada, vältida iseravimist valuvaigistite või palavikualandajatega ja pöörduda arsti poole.
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkusreaktsioonid, mis koosnevad ¹ :
	Aeg-ajalt	Urtikaaria ja pruuritus.
	Väga harv	Rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Sümptomid võivad olla: näo, keele ja kõri turse, düspnoe, tahhükardia, hüpotensioon (anafülaksia, angioödeem või raske šokk). Astma süvenemine.
	Teadmata	Hingamisteede reaktsioonid, sh astma, bronhospasm või düspnoe.
Psühhiaatrilised häired	Väga harv	Psühhootilised reaktsioonid, depressioon.
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Kesknärvisüsteemi häired, nagu peavalu, pearinglus, unetus, agiteeritus, ärrituvus või väsimus.
	Väga harv	Aseptiline meningiit ² .
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired.
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv	Tinnitus.
Südame häired	Väga harv	Südamepuudulikkus, palpitatsioonid ja tursed, müokardiinfarkt.
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Hüpertensioon, vaskuliit.
Seedetrakti häired	Sage	Seedetrakti kaebused, nt kõhuvalu, iiveldus ja düspepsia, kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, kõrvetised, oksendamise ja vähene seedetrakti verekaotus, mis võib üksikute juhtudel põhjustada aneemiat.

	Aeg-ajalt	Seedetrakti haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, haavandiline stomatiit, haavandilise koliidi ja Crohni tõve ägenemine (vt lõik 4.4), gastriit.
	Väga harv	Ösofagiit ja diafragmalaadsete striktuuride teke sooltes, pankreatiit.
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksa düsfunktsioon, maksakahjustus, eriti pikaajalisel ravil, maksapuudulikkus, äge hepatiit.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Erinevad nahalööbed.
	Väga harv	Rasked nahareaktsioonid, nagu bulloossed reaktsioonid, kaasa arvatud Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, alopeetsia.
	Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Neerukoe kahjustus (papillaarne kroos) ja samuti võib vahel harva tekkida urea kontsentratsiooni suurenemine veres; suurenenud kusihappe kontsentratsioon veres.
	Väga harv	Ödeemi tekkimine, eriti arteriaalse hüpertensiooni või neerupuudulikkusega patsientidel, nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, millega võib kaasneda akuutne neerupuudulikkus.
Uuringud	Harv	Vähenenud hemoglobiini tase.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

¹ Pärast ravi ibuprofeeniga on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Need võivad olla: (a) mittespetsiifiline allergiline reaktsioon ja anafülaksia, (b) hingamisteedega seotud reaktsioonid, hõlmates astmat, astma süvenemist, bronhospasmi või düspnoed, või (c) mitmesugused nahareaktsioonid, sh erinevat tüüpi lööbed, sügelus, urtikaaria, purpur, angioödem ja, harvemini, eksfoliativne ja villiline dermatoos (sh toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem).

² Ravimite põhjustatud aseptilise meningiidi patogeneenne mehhanism ei ole täielikult selge. Siiski, kättesaadavad andmed MSPVA-dega seotud aseptilise meningiidi kohta viitavad ülitundlikkusreaktsioonile (tänu ajalisele seosele ravimi võtmisega ja sümptomite kadumisega ravimi võtmise katkestamisel). Tuleb märkida, et autoimmuunsete häiretega (nagu süsteemne erütematoosne luupus, segatüüpi sidekoe haigus) patsientidel täheldati ravi ajal ibuprofeeniga üksikuid aseptilise meningiidi sümptomeid, nagu kaela kangus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või teadvuse hägustumine.

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 kõikidest võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lastel võivad ibuprofeeni annused, mis ületavad 400 mg/kg kohta, põhjustada mürgistusnähte. Samas ei saa välistada mürgiste toimete riski annusega üle 100 mg/kg kohta. Täiskasvanute korral pole toimeid avaldav annus nii selgelt määratav. Üleannustamise poolväärtusaeg on 1,5...3 tundi.

Sümptomid

Enamikel patsientidel, kes on manustanud kliiniliselt olulise koguse MSPVA-sid, tekib vaid iiveldus, oksendamine, valu ülakõhus või harvemini kõhulahtisus. Võimalik on ka tinnituse, peavalu ja

seedetrakti verejooksu teke. Tõsisem MSPVA-dega mürgistus haarab kesknärvisüsteemi ja avaldub unisuse, ajutise erutuse ja desorientatsiooni või koomana. Üksikudel patsientidel tekivad krampid. Tõsise mürgistuse korral võib esineda metaboolne atsidoos ning protrombiiniaja/INR-i pikenemine, mis on tõenäoliselt põhjustatud ringlevate hüübimisfaktorite funktsioonihäiretest. Võib esineda äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus. Astmaatikutel on võimalik astma ägenemine.

Ravi

Ravi on sümptomaatiline ja toetav ning sisaldab hingamisteede avatust ja südame ning teiste elutähtsate organite monitooringut kuni seisundi stabiliseerumiseni. Juhul kui potentsiaalse toksilise koguse üleannustamisest ei ole möödunud rohkem kui 1 tund, tuleks kaaluda suukaudselt aktiivsõe manustamist. Korduvate või pikka aega kestvate krampide raviks manustada intravenoosselt diasepaami või lorasepaami. Astma korral anda bronhodilataatoreid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Ibuprofeen on MSPVA propioonhappe derivaat, mis on tõestanud oma tõhusust prostaglandiinide sünteesi inhibiitorina. Inimesel vähendab ibuprofeen põletikuga kaasnevat valu, turset ja palavikku. Lisaks inhibeerib ibuprofeen pöörduvalt trombotsüütide agregatsiooni.

Ibuprofeeni kliinilist efektiivsust on demonstreeritud nõrga kuni keskmise valu, nagu hamba- ja peavalu, ning palaviku sümptomaatilisel ravil.

Uuringute käigus kogutud andmed näitavad, et ibuprofeen võib konkureerivalt inhibeerida väikeses annuses manustatud atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt. Mõned farmakodünaamilised uuringud on näidanud, et 400 mg ibuprofeeni ühekordse annuse manustamisel kuni 8 tundi enne või kuni 30 minutit pärast kiirelt vabaneva atsetüülsalitsüülhappe (81 mg) annustamist võib täheldada atsetüülsalitsüülhappe toime vähenemist tromboksaani või 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 4.5).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub ibuprofeen osaliselt juba maost ja seejärel täielikult peensoolest. Maksimaalne plasmataase saavutatakse 1...2 tundi pärast ibuprofeeni tahke suukaudse kiiresti vabaneva ravimvormi manustamist. Pärast metaboliseerumist maksas (hüdrosülatsioon, karboksülatsioon, konjugatsioon) eritatakse farmakoloogiliselt inaktiivsed metaboliidid täielikult, peamiselt neerude kaudu (90%), aga ka sapiga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel, aga ka maksa- või neeruhaigusega patsientidel on 1,8 kuni 3,5 tundi. Seondumine plasmavalkudega on ligikaudu 99%.

Piiratud uuringud on näidanud, et ibuprofeen eritub rinnapiima väga väikeses koguses.

Ibuprofeeni farmakokineetilised parameetrid on lastel võrreldavad täiskasvanute omadega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ibuprofeeni subkrooniline ja krooniline toksilisus ilmnes loomkatsetes peamiselt seedetrakti kahjustuste ja haavanditena. Ei *in vitro* ega *in vivo* uuringutes ei ole ibuprofeenil tuvastatud kliiniliselt

olulise tähendusega viiteid mutageensusele. Rottide ja hiirtega tehtud uuringutes ei leitud ibuprofeenil mingit kantserogeenset toimet.

Ibuprofeen pärssis ovulatsiooni küülikutel ja kahjustas erinevatel loomaliikidel (küülik, rott, hiir) implantatsiooni. Eksperimentaaluuringud näitasid, et ibuprofeen läbib platsentaarbarjääri.

Emasloomale toksiliste annuste korral täheldati rottide järglastel väärandite (vatsakeste vaheseina defektid) esinemissageduse suurenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Želatiin

Puhastatud vesi

Vedel glükoos

Sahharoos

Fumaarhape (E297)

Sukraloos

Veevaba sidrunhape (E330)

Kaaliumatsesulfaam (E950)

Dinaatriumedetaat

Glütserool

Apelsini lõhna- ja maitseaine

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Kapsli trükis

Titaandioksiid (E171)

Propüleenglükool

Hüpromelloos 2910/3cP (E464)

Protsessi abiained

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Sojaletsitiin

Steariinhape

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVdC/Al blistrid on pakitud pappkarpi.

Karp võib sisaldada 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 või 32 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.
Ul. Okunin 1
05-100 Nowy Dwor Mazowiecki
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

925516

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2016.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2018