

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brufen, 600 mg kihisevad graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 600 mg ibuprofeeni.

INN. *Ibuprofenum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium (197 mg/kotike)

Sahharoos (3333 mg/kotike)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kihisevad graanulid

Brufen on valged apelsinimaitsetised graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, osteoartroosi ja teiste mittereumaatiliste (seronegatiivsete) artropaatiate analgeetiline ja põletikuvastane ravi.

Mitteartikulaarsete reumaatiliste seisundite raviks:

- periartikulaarsed haigused, nt adhesiivne kapsuliit, bursiit, tendiniit, tenosünoviit ja alaseljavalu;
- pehmete kudede vigastused, nt venitused ja nihestused.

Mõõduka valu, nt düsmenorröa, hambavalu ja operatsioonijärgne valu ning peavalu, sh migreenipeavalu sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kasutades väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul, mida on vaja sümptomite leevendamiseks (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud:

Soovitav ibuprofeeni annus on 1200...1800 mg ööpäevas, jagatuna väiksemateks annusteks. Mõnel patsiendil on piisavaks säilitusannuseks 600...1200 mg ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 2400 mg.

Lapsed:

Brufen ei sobi kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Eakad:

Eakatel on suurem risk tõsiste tagajärgedega kõrvaltoimete tekkeks. Kui MSPVA-de kasutamist peetakse vajalikuks, tuleb kasutada väikseimat toimivat annust lühima aja jooksul. MSPVA-ravil patsiente tuleb regulaarselt kontrollida seedetrakti verejooksu suhtes.

Neerukahjustus:

Ibuprofeeni annustamisel neerukahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Annus määratakse individuaalselt. Annus tuleb hoida võimalikult väiksena ning tuleb jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus:

Ibuprofeeni annustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Annus määratakse individuaalselt ning see tuleb hoida võimalikult väiksena (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne. Tundliku maoga patsientidel on soovitatav võtta Brufen'i kihisevaid graanuleid koos toiduga. Kui Brufen'i kihisevaid graanuleid võetakse vahetult pärast sööki, võib ravimi toime algus hilineda. Ravimit tuleks eelistatult võtta koos toiduga või pärast sööki.

Brufen lahustatakse vees ja võetakse sisse suukaudse suspensioonina kohe, kui kihisemine on lõppenud. Ühe kotikese lahustamiseks vajaliku vee minimaalne kogus on 125 ml. Valmislahus on valge, pooleldi läbipaistev apelsinimaitsega suspensioon, mis ei sisalda sadet.

Brufen'i kasutamisel võib esineda mööduv kõrvetustunne suus või kurgus; veenduge, et kõik graanulid on vees lahustunud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Varem esinenud allergilised reaktsioonid (nt astma, urtikaaria, angioödeem või riniit) pärast ibuprofeeni, atsetüülsalitsüülhappe (nt aspiriini) või teiste MSPVA-de kasutamist.
- Anamneesis eelneva MSPVA-raviga seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon. Äge või varasem korduv peptiline haavand või seedetrakti verejooks (kaks või enam selgelt väljendunud kindlat haavandi või verejooksu episoodi).
- Seisundid, millega kaasneb suurem kalduvus verejooksude tekkeks.
- Raske südamepuudulikkus (NYHA IV klass), maksapuudulikkus või neerupuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kasutades väikseimat toimivat annust lühima aja jooksul, mis on sümptomite kontrolli all hoidmiseks vajalik (vt lõik 4.2 ja allpool „Seedetrakti toimed“ ning „Kardiovaskulaarsed toimed“).

Ibuprofeeni kasutamisest koos teiste MSPVA-dega, sh tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitoritega, tuleb hoiduda, sest see suurendab haavandite või verejooksu riski (vt lõik 4.5).

Igat tüüpi valuvaigistite pikaajaline kasutamine peavalude raviks võib peavalusid süvendada. Kui selline olukord on tekkinud või kahtluse korral, tuleb ravi katkestada ja pöörduda abi saamiseks arsti poole. Patsientide puhul, kellel esinevad sagedased või igapäevased peavalud vaatamata

peavaluravimite regulaarsele kasutamisele (või siis just selle tõttu), tuleb kahtlustada ravimite liigtarvitamisest tingitud peavalu (MOH, *medication overuse headache*) diagnoosi.

Valuvaigistite harjumuslik kasutamine, eriti kombineeritult mitme valuvaigisti kasutamine, võib põhjustada püsivat neerukahjustust koos neerupuudulikkuse tekkeriskiga. Riski suurendab vedeliku ja soolade kaotus.

Eakad

Eakatel patsientidel esineb MSPVA-de kasutamisel rohkem kõrvaltoimeid, eeskätt seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2).

Lapsed

Dehüdreeritud lastel ja noorukitel esineb neerukahjustuse tekkerisk.

Seedetrakti verejooks, haavandumine ja perforatsioon

Kõikide MSPVA-dega seoses on teatatud potentsiaalselt surmaga lõppevast seedetrakti verejooksust, haavandumisest või perforatsioonist, mis on avaldunud mis tahes ajal ravi jooksul, koos hoiatavate sümptomite või varasemate raskete seedetrakti tüsistustega või ilma.

Patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning eakatel esineb MSPVA suuremate annuste korral suurem risk seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni tekkeks. Need patsiendid peavad ravi alustama väikseima võimaliku annusega. Nii nendel patsientidel kui ka patsientidel, kes vajavad samaaegset ravi väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappega (nt aspiriin) või teiste ravimitega, mis võivad suurendada seedetrakti kõrvaltoimete tekkeriski, tuleb kaaluda kombinatsioonravi kaitsvate ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) (vt allpool ja lõik 4.5).

Patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haigus, eeskätt eakad, peavad teatama mis tahes ebatavalistest abdominaalsetest sümptomitest (eriti seedetrakti verejooks), seda eriti ravi alguses.

Ettevaatus on soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegset ravi, mis võib suurendada riski haavandite või verejooksu tekkeks, nt suukaudsete kortikosteroididega, antikoagulantidega nagu varfariin, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega või trombotsüütide agregatsiooni vastaste ravimitega nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui patsiendil esineb seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi ibuprofeeniga lõpetada.

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

Respiratoorsed häired ja ülitundlikkusreaktsioonid

Ettevaatus on vajalik ibuprofeeni manustamisel patsientidele, kellel on praegu või on anamneesis bronhiaalastma, krooniline nohu või allergilised haigused, sest sellistel patsientidel on pärast MSPVA-de kasutamist teatatud bronhospasmi, urtikaaria või angioödeemi tekkest.

Südame-, neeru- ja maksakahjustus

MSPVA-de kasutamine võib põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiini moodustumise vähenemist ja põhjustada neerupuudulikkust. Erinevate sarnaste valuvaigistite harjumuslik samaaegne manustamine suurendab seda riski veelgi. Suurem risk sellise reaktsiooni tekkeks on patsientidel, kellel on kahjustunud neerufunktsioon, südamekahjustus, maksafunktsiooni häire, kes võtavad diureetikume, samuti eakatel. Neil patsientidel tuleb kasutada väikseimat toimivat annust võimalikult lühikese aja jooksul ning jälgida neerufunktsiooni, eriti pikaajalise ravi korral (vt ka lõik 4.3).

Ibuprofeeni tuleb anda ettevaatlikult patsientidele, kellel on anamneesis südamepuudulikkus või hüpertensioon, sest on teatatud tursete tekkimisest seoses ibuprofeeni manustamisega.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Hüpertensiooni ja/või kerge kuni mõõduka südame paispuudulikkuse anamneesiga patsientide puhul on nõutav piisav jälgimine ja nõustamine, sest neil patsientidel on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest seoses MSPVA-raviga.

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 ≤ 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) 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).

Toimed neerudele

Ettevaatus on vajalik ravi alustamisel olulise dehüdratsiooniga patsientidel.

Nagu teistegi MSPVA-de korral, on pikaajaline ibuprofeeni manustamine põhjustanud neerude papillaarset nekroosi ja teisi patoloogilisi renalseid muutusi. Neerutoksilisust on täheldatud ka patsientidel, kellel prostaglandiinid täidavad neeru perfusiooni säilitamisel kompensatoorset rolli. Neil patsientidel võib MSPVA-de manustamine põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiinide moodustumise vähenemist ja sellest tulenevalt verevoolu vähenemist neerudes, mis võib põhjustada akuutse neerupuudulikkuse. Suurem risk selleks esineb patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus, südamepuudulikkus, maksafunktsiooni kahjustus, kes võtavad diureetikume ja AKE inhibiitoreid või on eakad. MSPVA-ravi lõpetamisele järgneb üldiselt paranemine ravieelsele tasemele.

SLE ja segatüüpi sidekoe haigused

Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ja segatüüpi sidekoe haigusega patsientidel võib olla suurem risk aseptilise meningiidi tekkeks (vt allpool ja lõik 4.8).

Dermatoloogilised toimed

Seoses MSPVA-de kasutamisega on väga harva teatatud tõsistest, mõnikord surmaga lõppevatest nahareaktsioonidest, sh eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk selliste nahareaktsioonide tekkeks on ravi alguses; enamikul juhtudest ilmneb reaktsioon esimese ravikuu jooksul. Ibuprofeeni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Ravi ibuprofeeniga tuleb lõpetada esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuse või mis tahes muude ülitundlikkuse sümptomite avaldumisel.

Hematoloogilised toimed

Sarnaselt teistele MSPVA-dele võib ka ibuprofeen häirida trombotsüütide agregatsiooni protsessi ning on tõestatud, et see pikendab tervetel isikutel veritsusaega.

Aseptiline meningiit

Harvadel juhtudel on ravi ajal ibuprofeeniga täheldatud aseptilist meningiiti. Kuigi selle esinemine on ilmselt tõenäolisem süsteemse erütematoosse luupuse ja sarnaste sidekoehaigustega patsientidel, on haigusjuhtudest teatatud ka olemasoleva kroonilise haigusega patsientidel.

Kahjustav toime naiste viljakusele

Ibuprofeeni kasutamine võib kahjustada naiste viljakust, seetõttu ei ole seda soovitatav kasutada, kui naine soovib rasestuda. Naiste puhul, kellel on raskusi rasestumisega või kellele tehakse viljatuse uuringuid, võiks kaaluda ibuprofeenist loobumist.

Infektsiooni sümptomite varjamine

Brufen võib varjata infektsiooni sümptomeid, mistõttu võib hilineda asjakohane ravi ja seeläbi halveneda infektsiooni kulgu. Seda on täheldatud bakteriaalse keskkonnatekkese kopsupõletiku ja tuulerõugete bakteriaalsete tüsistuste korral. Kui Brufen'i manustatakse palaviku või valu leevendamiseks seoses infektsiooniga, on soovitatav jälgida infektsiooni kulgu. Sümptomite püsimisel või süvenemisel haiglaväliselt peab patsient pidama nõu arstiga.

Teave abiainetete kohta

Üks Brufen'i kihisevate graanulite kotike sisaldab 3333 mg sahharoosi annuse kohta. Sellega tuleb arvestada suhkurtõbe põdevatel patsientidel. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktose malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab 197 mg naatriumi ühes kotikeses, mis on võrdne 9,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 39,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest. Brufen'i naatriumisaldus on suur. Sellega tuleb eriti arvestada madala soolasisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad raviks mõnda järgmistest ravimitest, sest mõnedel patsientidel on teatatud ravimi koostoimetest:

Hüpertensioonivastased ained, beetablokaatorid ja diureetikumid:	MSPVA-d võivad nõrgendada hüpertensioonivastaste ravimite, nt AKE inhibiitorite, beetablokaatorite, angiotensiin II retseptorite antagonistide ja diureetikumide toimet. Diureetikumid võivad samuti suurendada MSPVA-de nefrotoksilisust.
Südameglükosiidid:	MSPVA-d võivad põhjustada südamepuudulikkuse ägenemist, vähendada glomerulaarfiltratsiooni kiirust ja suurendada plasmas südameglükosiidide sisaldust.
Kolestüramiin:	Ibuprofeeni ja kolestüramiini samaaegne manustamine võib vähendada ibuprofeeni imendumist seedetraktist. Selle kliiniline tähendus on aga teadmata.
Liitium:	Liitiumi eliminatsioon aeglustub.
Probenetsiid:	Probenetsiidi sisaldavad ravimid võivad aeglustada MSPVA-de eritumist.
Metotreksaat:	MSPVA-d võivad inhibeerida metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ja vähendada metotreksaadi kliirensit.
Tsüklosporiin:	Suurenenud risk nefrotoksilisuse tekkeks.
Mifepristoon:	Teoreetiliselt võib väheneda ravimi efektiivsus, kuna MSPVA-del on antiprostaglandiinsed omadused. Piiratud tõendid viitavad, et MSPVA-de manustamine samal päeval prostaglandiiniga ei vähenda mifepristooni või prostaglandiini toimet emakakaela küpsemisele või emaka kontraktiilsusele ning ei vähenda kliinilist efektiivsust raseduse katkestamisel.
Teised valuvaigistid ja tsüklo-oksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid:	Tuleb hoiduda kahe või enama MSPVA, sh Cox-2 inhibiitorite samaaegsest kasutamisest, sest see võib suurendada riski kõrvaltoimete tekkimiseks (vt lõik 4.4).
Atsetüülsalitsüülhape (nt aspiriin):	Üldiselt ei soovitata ibuprofeeni koos atsetüülsalitsüülhappega manustada 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).
Kortikosteroidid:	Suurenenud risk seedetrakti haavandi või verejooksu tekkeks kasutamisel koos MSPVA-dega (vt lõik 4.4).
Antikoagulandid:	MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, nt varfariini toimet (vt lõik 4.4).
Fenütoiin:	Ibuprofeeni ja fenütoiini samaaegne kasutamine võib suurendada fenütoiini taset seerumis.
Kinoloonantibiootikumid:	Loomkatsetes on selgunud, et MSPVA-d suurendavad kinoloonantibiootikumide kasutamisega kaasnevat krampide tekkeriski. MSPVA-sid ja kinoloone kasutataval patsientidel võib olla suurem risk krampide tekkeks.
Sulfonüüluuread:	MSPVA-d võivad tugevdada sulfonüüluurea preparaatide toimet. Harvadel juhtudel on teatatud hüpotükeemiast sulfonüüluurea preparaate kasutataval patsientidel, kes on võtnud ka ibuprofeeni.
Trombotsüütide agregatsiooni vastased ained ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d):	Suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks koos MSPVA-dega kasutamisel (vt lõik 4.4).
Takroliimus:	Võimalik suurenenud nefrotoksilisuse tekkerisk, kui MSPVA-sid manustatakse koos takroliimusega.
Zidovudiin:	Suurenenud risk hematoloogilise toksilisuse tekkeks, kui MSPVA-sid manustatakse koos zidovudiiniga. On tõendatud, et HIV(+) hemofiiliapatsientidel, kes saavad samaaegselt zidovudiini ja ibuprofeeni, on suurem risk hemartroosi ja hematoomi tekkeks.
Aminoglükosiidid:	MSPVA-d võivad vähendada aminoglükosiidide eritumist.
Taimsed ekstraktid:	<i>Ginkgo biloba</i> võib suurendada MSPVA-de kasutamisega seotud verejooksu riski.
CYP2C9 inhibiitorid:	Ibuprofeeni manustamine koos CYP2C9 inhibiitoritega võib suurendada ekspositsiooni ibuprofeenile (CYP2C9 substraat). Uuringus vorikonasooli ja flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitorid) täheldati S(+)-ibuprofeeni ekspositsiooni suurenemist ligikaudu 80 kuni 100% võrra. Tugevate CYP2C9 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda ibuprofeeni annuse vähendamist, eriti juhul kui ibuprofeeni suuri annuseid manustatakse koos vorikonasooli või flukonasooliga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Ibuprofeeni kasutamine võib kahjustada viljakust ja seda ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naised, kellel on raskusi rasestumisega või kellel tehakse viljatusuuringuid, on soovitatav kaaluda ibuprofeenist loobumist (vt lõik 4.4).

Rasedus

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib kahjustavalt mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad suurenenud riski raseduse katkemiseks ja südame väärarengu ning gastroskiisi tekkeks pärast prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamist raseduse varajases järgus. Kardiovaskulaarse väärarengu absoluutne tekkerisk tõusis vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. Usutavasti suureneb risk koos annuse ja ravi kestusega. Loomadel on prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamisel näidatud tiinuse katkemiste (nii enne kui pärast implanteerumist) ja embrüo/fetaalse suremuse esinemissageduse tõusu. Lisaks on teatatud mitmesuguste väärarengute, sh kardiovaskulaarsete väärarengute esinemissageduse suurenemisest loomadel, kes said organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid. Raseduse esimesel ja

teisel trimestril ei tohi Brufen'i anda, välja arvatud juhul kui see on absoluutselt hädavajalik. Kui Brufen'i kasutatakse ajal, kui naine kavatses 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 oligohüdratsiooniks.

Raseduse lõpus kasutatud prostaglandiini sünteesi inhibiitorid võivad põhjustada emal ja vastsündinul:

- veritsusaja pikenedust – trombotsüütide agregatsiooni vastane toime võib avalduda juba väga väikeste annuste korral;
- emaka kontraktsioonide pärssimist, põhjustades sünnituse hilinemist või sünnituse kestuse pikenedust.

Seega on ibuprofeen raseduse viimasel trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Siiani olemasolevate väheste uuringuandmete alusel jõuab ibuprofeen rinnapiima väga madalas kontsentratsioonis. Võimalusel tuleb hoiduda MSPVA-de kasutamisest imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MSPVA-de võtmise järgselt võivad kõrvaltoimetena tekkida pearinglus, uimasus, väsimus ja nägemishäired. Nende tekkimisel ei tohi patsient juhtida sõidukit ega käsitseda masinaid. See on eriti oluline, kui lisaks on tarbitud alkoholi.

4.8 Kõrvaltoimed

Seedetrakti häired

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad esineda peptilised haavandid, seedetrakti perforatsioon või verejooks, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Ibuprofeeni manustamise järgselt on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, kõhupuhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroest, verioksest, haavandilisest stomatiidist, seedetrakti verejooksust ning koliidi ja Crohni tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti, kaksteistsõrmikuhaavandeid, maohaavandeid ja seedetrakti perforatsiooni.

Immuunsüsteemi häired

MSPVA-de kasutamise järgselt on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Nendeks võivad olla (a) mittespetsiifilised allergilised reaktsioonid ja anafülaksia (b) hingamisteede reaktsioon, milleks võib olla astma, astma ägenemine, bronhospasm või düspnoe või (c) teatud nahareaktsioonid, sh erinevat tüüpi nahalööve, kihelus, urtikaaria, purpur, angioödem ja väga harva eksfoliatiiivsed ning bulloossed dermatoosid (sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermiaalne nekrolüüs ja multiformne erüteem).

Kõrvaltoimed, millel on vähemalt võimalik seos ibuprofeeniga, on esitatud MedDRA esinemissageduse konventsiooni ja organsüsteemi klassi 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).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Nohu
	Harv	Aseptiline meningiit (vt lõik 4.4)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktiline reaktsioon
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus, ärevus
	Harv	Depressioon, segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus
	Aeg-ajalt	Paresteesia, unisus
	Harv	Optiline neuriit
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired
	Harv	Toksiline optiline neuropaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kuulmiskahjustus, tinnitus, peapööritus
Südame häired	Väga harv	Südamepuudulikkus, müokardiinfarkt (vt ka lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Astma, bronhospasm, düspnoe
Seedetrakti häired	Sage	Düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, verirole, veriokse, seedetrakti verejooks
	Aeg-ajalt	Gastriit, kaksteistsõrmikuhaavand, maohaavand, suuhaavand, seedetrakti perforatsioon
	Väga harv	Pankreatiit
	Teadmata	Koliidi ja Crohni tõve ägenemine
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, angioödem, valgustundlikkusreaktsioon
	Väga harv	Bulloossed dermatoosid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja multiformne erüteem
	Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerutoksilisuse erinevad vormid, nt tubulointerstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom ja neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Harv	Tursed

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).

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

Enamikul juhtudel, kui teatati aseptilisest meningiidist, oli tegemist mõne olemasoleva autoimmuunhaigusega (eeskätt süsteemse erütematoosse luupuse või sarnaste sidekoe haigustega). MSPVA-de kasutamisega ajaliselt kokkulangeva kõrvaltoimena on kirjeldatud infektsiooniga seotud põletike ägenemist.

Kui ibuprofeeni kasutamisel tekivad või süvenevad infektsiooni nähud, on patsiendil soovitatav viivitamatult arsti poole pöörduda.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Tuulerõugete korral võivad erandjuhtudel tekkida rasked nahainfektsioonid ja pehmete kudede tüsistused (vt ka „Infektsioonid ja infestatsioonid“).

Seoses MSPVA-raviga on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest ning haavandilise koliidi ja Crohni tõve süvenemisest.

Brufen'i võtmisel võib suus ja kurgus esineda mööduvat kõrvetustunnet.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

Nii lastel kui täiskasvanutel ei avaldu toksilisuse nähud ja sümptomid üldjuhul annuste juures, mis jäävad alla 100 mg/kg. Siiski võib mõnel juhul esineda vajadus toetavaks raviks. Lastel on täheldatud toksilisuse nähtude ja sümptomite manifesteerumist pärast 400 mg/kg või suuremate annuste võtmist.

Sümptomid

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

Kõige sagedamini esinevad üleannustamise sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, letargia ja uimasus. Kesknärvisüsteemi (KNS) sümptomid on peavalu, tinnitus, pearinglus, krampid ja teadvuse kadu. Samuti on harvadel juhtudel teatatud nüstagmist, metaboolsest atsidoosist, hüpotermiast, neeru kõrvaltoimetest, seedetrakti verejooksust, koomast, apnoest, kõhulahtisusest ja KNS ning hingamissüsteemi pärssimisest. On teatatud ka desorienteeritusest, erutus seisundist, minestusest ja kardiovaskulaarsest toksilisusest, sh hüpotensioonist, bradükardiast ja tahhükardiast. Olulise üleannustamise korral on võimalik neerupuudulikkus ja maksakahjustus. Suured üleannused on üldiselt hästi talutavad, kui ei ole manustatud teisi ravimeid.

Ravi

Patsientide ravi on sümptomaatiline 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.

Tuleb tagada uriini eritumine normaalses koguses.

Hoolikalt tuleb jälgida neeru- ja maksafunktsiooni.

Pärast potentsiaalselt toksiliste annuste manustamist tuleb patsiente jälgida vähemalt nelja tunni jooksul.

Sagedasi või kauakestvaid krampe ravitakse intravenoosselt manustatud diasepaamiga. Vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile võivad olla näidustatud muud ravivõtted.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained; propioonhappe derivaadid, ATC-kood: M01AE01

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

Uuringute käigus kogutud andmed näitavad, et samaaegsel manustamisel võib ibuprofeen takistada väikeses annuses manustatud atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile. 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).

Ibuprofeen inhibeerib renaalse prostaglandiini sünteesi. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidele ei ole see toime eriti oluline. Kroonilise neerupuudulikkusega, südame dekompenatsiooniga või maksapuudulikkusega, samuti plasmamahu muutusi põhjustavate seisunditega 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 pärast 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.

Eritumine

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

Alkohoolne maksahaigus koos kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ei põhjustanud farmakokineetilistes parameetrites olulisi muutusi.

Tsirroosiga patsientidel, kellel esines mõõdukas 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

Naatriumkroskarmelloos
Õunhape
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumsahhariin
Sahharoos
Povidoon
Apelsini lõhna- ja maitseaine
Naatriumlaurüülsulfaat
Naatriumvesinikkarbonaat
Veevaba naatriumkarbonaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuumkinnitusega kotike koosneb paber/polüetüleen/alumiiniumfoolium/polüetüleenlaminaadist.

Pakendi suurused: 10, 20, 30, 40 või 50 kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

816613

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2020