

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brumare, 400 mg kihisevad graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 400 mg ibuprofeeni.

INN. *Ibuprofenum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kotike sisaldab ka 2222 mg sahharoosi ja 131 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kihisevad graanulid.

Valged apelsinimaitsetised graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid (≥ 40 kg):

- Äge nõrk kuni mõõdukas valu, nt peavalu või hambavalu.
- Primaarne düsmenorröa.
- Palavik.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kasutades sümptomite kontrollimiseks madalaimat efektiivset annust nii lühikese aja jooksul, kui vajalik (vt lõik 4.4).

Ibuprofeeni annus sõltub patsiendi vanusest ja kehakaalust. Ibuprofeeni maksimaalne ööpäevane üksikannus täiskasvanutel ja noorukitel ei tohi ületada 400 mg.

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid (≥ 40 kg)

400 mg üksikannusena või kuni 3 korda ööpäevas intervalliga 4...6 tundi.

Korraga suurema kui 400 mg annuse võtmine ei anna paremat valuvastast toimet.

Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 1200 mg.

Noorukid

Kui noorukitel on tarvis seda ravimit kasutada rohkem kui kolm päeva või kui sümptomid süvenevad, tuleb pidada nõu arstiga.

Täiskasvanud

Kui sümptomid süvenevad või püsivad palaviku korral kauem kui 3 päeva või valu korral kauem kui 5 päeva, peab patsient pidama nõu arstiga.

Lapsed

Brumare 400 mg kihisevad graanulid ei sobi kasutamiseks alla 12-aastastel lastel. Nende patsientide jaoks on saadaval teised sobivamad ibuprofeeni ravimvormid.

Eakad

Eakatel tuleb MSPVA-sid kasutada erilise ettevaatusega, sest nad on kõrvaltoimetele vastuvõtlikumad (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui ravi peetakse vajalikuks, tuleb sümptomite kontrolli all hoidmiseks kasutada väikseimat võimalikku annust lühima aja jooksul. Ravi tuleb regulaarselt hinnata ja katkestada, kui tulemus puudub või tekib talumatus ravimi suhtes.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb sümptomite kontrolli all hoidmiseks kasutada võimalikult väikest annust lühima aja jooksul ja neerufunktsiooni jälgida. (Raske neerupuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3.)

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kasutada võimalikult väikest annust lühima aja jooksul. (Raske maksapuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3.)

Manustamisviis

Kiirema toime saavutamiseks võib annuse võtta tühja kõhuga.

Tundliku maoga patsientidel on soovitatav võtta ibuprofeeni koos toiduga.

Kihisevad graanulid tuleb segada veega, mille tulemuseks on apelsinimaitseline kihisev jook. Lisage kotikese sisu klaasitäiele veele, segage ning jooge koheselt. Kotikese sisu ei saa jagada erinevate annuste vahel, mistõttu tuleb kogu kotikese sisu korraga ära kasutada.

Brumare kasutamisel võib esineda mööduv kõrvetustunne suus või kurgus. Veenduge, et graanulid on piisavas koguses vees lahustunud.

4.3 Vastunäidustused

Brumare on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- varasemad ülitundlikkusreaktsioonid (nt astma, nohu, urtikaaria või angioödeem) atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes.
- anamneesis seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses varasema MSPVA-raviga.
- äge või varasem korduv maohaavand või verejooks (kaks või rohkem selgelt väljendunud kindlaks tehtud haavandi või verejooksu episoodi).
- raske maksa- või neerupuudulikkus.
- raske südamepuudulikkus (NYHA IV klass) või südame pärgarterite haigus.
- raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).
- märkimisväärne dehüdratsioon (oksendamise, kõhulahtisuse või ebapiisava vedelikutarbimise tõttu).
- tserebrovaskulaarne või muu äge verejooks.
- ebaselge põhjusega vereloome häired.
- alla 12-aastased lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ibuprofeeni ja teiste MSPVA-de, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Astmaatikud peavad enne ibuprofeeni kasutamist pidama nõu oma arstiga (vt allpool).

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“). Soovitavatest suuremate annuste kasutamine võib põhjustada tõsisemaid riske.

Brumare't tohib järgmiste seisundite korral manustada ainult pärast ranget kasu/riski suhte kaalumist:

- süsteemne erütematoosne luupus (SEL) või teised autoimmuunhaigused;
- porfüriini ainevahetuse kaasasündinud häired (nt äge vahelduv porfüüria);
- raseduse esimene ja teine trimester;
- imetamine.

Järgmistel juhtudel tuleb rakendada erilist ettevaatust:

- seedetrakti haigused, sh kroonilised põletikulised soolehaigused (haavandiline koliit, Crohni tõbi);
- südamepuudulikkus ja hüpertensioon;
- vähenenud neerufunktsioon;
- maksafunktsiooni häired;
- vereloome häired;
- vere hüübimishäired;
- allergiad, heinapalavik, nina limaskestast krooniline turse, adenoidid, hingamisteede krooniline obstruktiivne haigus või bronhiaalastma, sest neil patsientidel on suurem risk allergiliste reaktsioonide tekkeks. Need allergilised reaktsioonid võivad avalduda astmahoo (nn analgeetiline astma), Quincke ödeemi või urtikaariana;
- vahetult pärast suuri kirurgilisi operatsioone.

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 tõsiste seedetrakti tüsistustega või ilma.

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, 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 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 toksilisus, eriti eakad patsiendid, peavad teatama mis tahes ebataavalistest abdominaalsetest sümptomitest (eriti seedetrakti verejooks), eelkõige ravi alguses.

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

Kui Brumare't saaval patsiendil esineb seedetrakti verejooks või haavandid, tuleb ravi lõpetada.

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

Eakad

Eakatel patsientidel on MSPVA-de suhtes suurem kõrvaltoimete esinemissagedus, eriti potentsiaalselt surmaga lõppeva seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni suhtes (vt lõik 4.2).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Patsientidel, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või südamepuudulikkus, on enne ravi alustamist nõutav ettevaatus (arsti või apteekri konsulteerimine), kuna seoses MSPVA-raviga on teatatud vedelikupeetusest, hüpertensioonist ja tursetest.

Kliinilised uuringud näitavad, et ibuprofeeni kasutamist, eelkõige just suurtes annustes (2400 mg ööpäevas), võib seostada arteriaalse tromboosi (nt müokardi infarkt või insult) riski vähesel 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, perifeersetes arterites haiguse ja/või peaaegu 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, diabeet, suitsetamine) riskifaktoritega patsientide pikaajalist ravi, eriti kui ibuprofeeni on vaja kasutada suurtes annustes (2400 mg ööpäevas).

Nahareaktsioonid

Seoses MSPVA-de kasutamisega on väga harva teatatud rasketest, mõnikord surmaga lõppenud 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 algab reaktsioon ravi esimese kuu jooksul. Ibuprofeeni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Ravi Brumare'ga tuleb lõpetada esimeste nahalööbe, limaskestade kahjustuse või mis tahes muude ülitundlikkuse sümptomite avaldumisel.

Tuulerõugetest võivad erandjuhtudel alguse saada tõsised naha ja pehmete kudede infektsioonid tüsistused. Siiani ei saa välistada MSPVA-de soodustavat rolli nende infektsioonide süvenemisel. Seetõttu on tuulerõugete korral soovitatav vältida ravi Brumare'ga.

Renaalsed toimed

Ibuprofeen võib põhjustada naatriumi, kaaliumi ja vedelikupeetust patsientidel, kellel pole eelnevalt olnud neerufunktsiooni häiret, sest omab toimet renaalsele perfusioonile. See võib tekitada turseid või viia eelsoodumusega patsientidel isegi südamepuudulikkuse või hüpertensioonini.

Nagu teistegi MSPVA-de korral on pikaajaline ibuprofeeni manustamine põhjustanud loomadel neerude papillaarset nekroosi ja teisi patoloogilisi renaalseid muutuseid. Inimestel on teatatud ägedast interstitsiaalsest nefriidist koos hematuuriaga, proteiinuuriast ning üksikudel juhtudel nefrootilisest sündroomist. 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 teiseks verevoolu vähenemist neerudes, mis võib põhjustada neerupuudulikkust. Suurem risk selleks esineb patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus, südamepuudulikkus, maksafunktsiooni kahjustus, kes võtavad diureetikume või AKE inhibiitoreid ja eakatel. MSPVA-ravi lõpetamisele järgneb üldiselt paranemine ravieelsele tasemele.

Neerukahjustuse tekkerisk esineb eeskätt dehüdreeritud (veetustunud) noorukitel ja eakatel.

Allergilised reaktsioonid

Raskeid ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt anafülaktiline šokk) on täheldatud harva. Esimeste ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite ilmnemisel pärast Brumare võtmist/manustamist tuleb ravi

katkestada. Sümptomite ilmnemisel peab väljaõppinud meditsiinipersonal rakendama vajalikke meetmeid.

Patsientidel, kellel on varem esinenud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone, on soovitatav rakendada ettevaatust, kuna neil võib Brumare ravi ajal olla suurem risk allergiliste reaktsioonide tekkeks.

Respiratoorsed häired

Patsientidel, kellel on praegu või on anamneesis bronhiaalastma, krooniline riniit, sinusiit, ninapoliüübid, adenoidid või allergiline haigus, võib oodata bronhospasmi, urtikaaria või angioödeemi tekkimist.

Teised ettevaatusabinõud

Ibuprofeen võib varjata infektsiooni nähte ja sümptomeid (palavik, valu ja turse).

Pikaajaline mis tahes valuvaigistite kasutamine peavalude korral võib neid hoopis halvendada. Sellise olukorra tekkimisel või kahtluse korral tuleb hankida meditsiinilist abi ja ravi lõpetada. Ravimite liigse kasutamise põhjustatud peavalu diagnoosi tuleb kahtlustada patsientidel, kellel on sagedased või igapäevased peavalud hoolimata regulaarsest peavaluravimite kasutamisest (või hoopis nende kasutamise tõttu).

Üldiselt võib valuvaigistite harjumuslik manustamine, eriti kombinatsioonis mõne valuvaigistava toimeainega, viia püsiva neerukahjustuse tekkeni koos neerupuudulikkuse tekkeriskiga. See risk võib suureneada soolade kaotuse ja vedelikupuudusega seotud füüsilise koormuse korral. Setõttu tuleb seda vältida.

Ravi ajal ibuprofeeniga on olemasoleva autoimmuunhaigusega (nt süsteemne erütematoosne luupus, segatüüpi sidekoehaigused) patsientidel mõnikord täheldatud aseptilise meningiidi sümptomeid, nagu kaelajäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või desorienteeritus.

Ibuprofeen võib ajutiselt inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni ja pikendada veritsusaega. Seetõttu tuleb koagulatsioonihäiretega või antikoagulantravil olevaid patsiente hoolikalt jälgida.

Pikaajalise ravi korral ibuprofeeniga tuleb perioodiliselt kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni ning verepilti, eriti kõrge riskiga patsientidel.

Alkoholi tarbimist tuleb vältida, sest see võib tugevdada MSPVA-de kõrvaltoimeid, eriti toimeid seedetraktile või kesknärvisüsteemile.

Ibuprofeeniga ravitavad patsiendid peavad teatama oma arstile seedetrakti verejooksu või haavandumise nähtudest ja sümptomitest, nägemishäiretest või muudest silma sümptomitest, nahalööbest, kehakaalu tõusust või tursetest.

On andmeid selle kohta, et ravimid, mis inhibeerivad tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi, võivad kahjustada naiste viljakust, omades toimet ovulatsioonile. See toime on ravi lõpetamisel pöörduv (vt lõik 4.6).

Teave abiainete kohta

See ravim sisaldab 2222 mg sahharoosi annuses. Sellega tuleb arvestada suhkurtõbe põdevate patsientide puhul. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab 5,7 mmol (131 mg) naatriumi annuses. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ibuprofeeni samaaegne kasutamine:	Võimalikud toimed:
Teised MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid	Sünergistliku toime tulemusena võib mitme MSPVA samaaegne kasutamine suurendada seedetrakti haavandite ja verejooksu tekkeriski. Ibuprofeeni samaaegset kasutamist koos teiste MSPVA-dega tuleb seetõttu vältida (vt lõik 4.4).
Südameglükosiidid (digoksiin)	MSPVA-d võivad süvendada südamepuudulikkust, vähendada glomerulaarfiltratsiooni kiirust ja tõsta südameglükosiidide taset plasmas. Soovitav on jälgida digoksiini taset seerumis.
Kortikosteroidid	Suurenenud risk seedetrakti haavandite või verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).
Antikoagulandid	MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, nt varfariini ja hepariini toimet (vt lõik 4.4). Samaaegse ravi korral on soovitatav jälgida koagulatsiooni.
Trombotsüütide agregatsiooni vastased ravimid (nt klopidoogreel ja tiklopidiin)	Suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).
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).
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)	Suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).
Liitium	Ibuprofeeni samaaegne manustamine koos liitiumipreparaatidega võib suurendada nende ravimite taset seerumis. Vajalik on kontrollida liitiumi taset seerumis.
Tiklopidiin	MSPVA-sid ei tohi kombineerida tiklopidiiniga trombotsüütide funktsiooni täiendava inhibeerimise tekkeriski tõttu.
Kaaliumi säästvad diureetikumid	Samaaegne kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat (soovitav on jälgida kaaliumitaset seerumis).
Kaptopriil	Eksperimentaalsed uuringud näitavad, et ibuprofeen takistab kaptopriili toimet naatriumi eritumise suurendamisele.
Antihüpertensiivsed ained (diureetikumid, ACE inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid)	Diureetikumid ja ACE inhibiitorid võivad suurendada MSPVA-de nefrotoksilisust. MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja antihüpertensiivsete ainete, sh ACE inhibiitorite ja beetablokaatorite toimet. Neerufunktsiooni langusega patsientidel (nt dehüdreeritud või neerufunktsiooni langusega eakad patsiendid) võib ACE inhibiitori või angiotensiin-II antagonisti samaaegne kasutamine koos tsüklooksügenaasi inhibeeriva ravimiga viia täiendava neerufunktsiooni kahjustuse kuni ägeda neerupuudulikkuseni. Tavaliselt on see pöörduv. Seetõttu tuleb selliseid kombinatsioone kasutada ettevaatusega, eriti eakatel patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad jooksid piisavalt vedelikke ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni perioodilist

	kontrollimist kohe pärast kombinatsioonravi alustamist. Ibuprofeeni ja kaaliumi säästvate diureetikumide või AKE inhibiitorite samaaegne manustamine võib viia hüperkaleemiani. Kaaliumitaseme hoolikas jälgimine on vajalik.
Metotreksaat	MSPVA-d inhibeerivad metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ja teatud metaboolsed koostoimed võivad ilmned koos metotreksaadi kliirensi aeglustumisega. Ibuprofeeni manustamine 24 tunni jooksul enne või pärast metotreksaadi manustamist võib viia metotreksaadi taseme tõusu ja selle toksilise toime suurenemiseni. Seetõttu tuleb MSPVA-de ja suurte annuste metotreksaadi kooskasutamist vältida. Potentsiaalse koostoimete riskiga tuleb arvestada ka väikeseannuselise metotreksaatravi korral, eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kombineeritud ravi korral tuleb jälgida neerufunktsiooni.
Tsüklosporiin	Teatud MSPVA-de samaaegne manustamine suurendab tsüklosporiini nefrotoksilisuse riski. Seda toimet ei saa välistada ka ibuprofeeni ja tsüklosporiini kombinatsiooni korral.
Takroliimus	Suurenenud nefrotoksilisuse risk.
Zidovudiin	On tõestatud, et HIV-positiivsetel hemofiiliat põdevatel patsientidel, keda ravitakse samaaegselt zidovudiini ja ibuprofeeniga, esineb suurem hemartrooside ja hematoomide tekkerisk. MSPVA-de ja zidovudiini samaaegse kasutamise jooksul võib esineda suurem hematotoksilisuse tekkerisk. 1...2 nädalat pärast samaaegse ravi algust on soovitatav teha vereanalüüs.
Kinoloonantibiootikumid	Loomkatsete andmed viitavad, et MSPVA-d võivad suurendada kinoloonantibiootikumidega seotud krampide tekkeriski. MSPVA-sid ja kinoloone võtvatel patsientidel on suurem risk krampide tekkeks.
CYP2C9 inhibiitorid (nt vorikonasool või flukonasool)	Ibuprofeeni samaaegne manustamine CYP2C9 inhibiitoritega võib suurendada ibuprofeeni (CYP2C9 substraat) ekspositsiooni. Uuringus vorikonasooli ja flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitorid) esines S(+)-ibuprofeeni ekspositsiooni suurenemine ligikaudu 80...100% võrra. Kaaluda tuleb ibuprofeeni annuse vähendamist kui samaaegselt manustatakse tugevaid CYP2C9 inhibiitoreid, eriti kui ibuprofeeni suurt annust manustatakse koos vorikonasooli või flukonasooliga.
Sulfonüüluuread	MSPVA-d võivad suurendada sulfonüüluureate hüpoglükeemilist toimet. Samaaegse ravi korral on soovitatav jälgida vere glükoositaset.
Kolestüramiin	Samaaegne ravi kolestüramiini ja ibuprofeeniga pikendab ja vähendab (25% võrra) ibuprofeeni imendumist. Neid ravimeid tuleb manustada vähemalt 2-tunnise intervalliga.
Aminoglükosiidid	MSPVA-d võivad vähendada aminoglükosiidide eritumise kiirust ning suurendada nende toksilisust.
Taimsed ravimid	Ginkgo biloba võib MSPVA-de kasutamisel suurendada verejooksu tekkeriski.
Alkohol	Ibuprofeeni kasutamist kroonilise alkoholitarbimisega isikutel (14...20 või rohkem ühikut nädalas) tuleb seedetraktiga seotud kõrvaltoimete, sh verejooksu suurenenud tekkeriski tõttu vältida.
Mifepristoon	Kui MSPVA-sid kasutatakse 8...12 päeva jooksul pärast mifepristooni manustamist, võivad need mifepristooni toimet vähendada.

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 kardialse vääraarengu ning gastroskiisi tekkeks pärast prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamist raseduse varajases järgus. Absoluutne kardiovaskulaarse vääraarengu 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 embrüo/fetaalse suremuse osas. Lisaks on teatatud mitmesuguste vääraarengute, sh kardiovaskulaarsete, esinemissageduse suurenemisest loomadel, kes said organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid. Esimesel ja teisel raseduse trimestril ei tohi Brumare't anda, välja arvatud juhul kui see on absoluutselt hädavajalik. Kui Brumare't 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:

- Veritusaja pikenemist – agregatsioonivastane toime võib avalduda juba väga väikeste annuste korral.
- Emaka kontraktsioonide pärssimist, põhjustades sünnituse hilinemist või sünnitusaja pikenemist.

Seega on Brumare raseduse viimasel trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Ibuprofeen eritub rinnapiima, kuid kasutatuna terapeutilistes annustes lühiajaliseks raviks on mõju imikule ebatõenäoline. Kui kirjutatakse välja pikem ravikuur, tuleb kaaluda varast lapse rinnast võõrutamist.

Fertiilsus

Ibuprofeeni kasutamine võib kahjustada fertiilsust, mistõttu seda ravimit ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel esineb raskuseid seoses rasestumisega või kellel teostatakse viljatuse uuringuid, tuleb kaaluda ibuprofeeni võtmise lõpetamist (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ibuprofeenil ei ole üldiselt märkimisväärseid kõrvaltoimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Samas, kuna suurte annuste korral esinevad kõrvaltoimed, nagu väsimus, unisus, peapööritus (esinemissagedus: sage) ja nägemishäired (esinemissagedus: aeg-ajalt), võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime olla üksikjuhtudel häiritud. See toime võimendub koos samaaegse alkoholi tarbimisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Manustamise järgselt on täheldatud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhupuhitust, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, veriroed, veriokset, haavandilist stomatiiti, koliidi ja Crohni tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

Brumare kihisevate graanulite kasutamisel võib esineda mööduv kõrvetustunne suus või kurgus.

Kõrvaltoimed on enamasti annusest sõltuvad. Eriti sõltub seedetrakti verejooksu esinemise risk kasutatud annusest ja ravi kestusest. Teiste teadaolevate riskifaktorite kohta vt lõik 4.4.

Immuunsüsteemi häired

MSPVA-ravi järgselt on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Nende hulka võivad kuuluda (a) mittespetsiifilised allergilised reaktsioonid ja anafülaksia, (b) hingamisteede reaktsioonid, mis hõlmavad astmat, astma ägenemist, bronhospasmi või düspnoed või (c) erinevad naha kahjustused, sh erinevat tüüpi nahalööbed, pruuritus, urtikaaria, purpur, angioödeem ning väga harvadel juhtudel multiformne erütem ja bulloossed dermatoosid (sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Kirjeldatud on infektsiooniga seotud põletike ägenemist (nt nekrotiseeriva fastsiidi teke) MSPVA-de kasutamise ajal. Kui Brumare kasutamise ajal ilmnevad või süvenevad infektsiooni nähud, on patsiendil soovitatav viivitamatult arsti poole pöörduda.

Tuulerõugete korral võivad erandjuhtudel tekkida rasked nahainfektsioonid ja pehmete kudede tüsistused (vt lõik 4.4).

Südame häired ja vaskulaarsed häired

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).

MSPVA-raviga seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

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
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Aeg-ajalt	Riniit
	Harv	Aseptiline meningiit (vt lõik 4.4)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia ja hemolüütiline aneemia. Esimeste sümptomite või nähtude hulka võivad kuuluda: palavik, kurguvalu, pindmised haavandid suus, gripilaadsed sümptomid, tugev kurnatus, seletamatu põhjusega verejooks ja sinikate teke
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt urtikaaria, pruuritus, purpur ja eksanteem, samuti astmahood (mõnikord koos hüpotensiooniga)
	Harv	Rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Sümptomite hulka võivad kuuluda: näoturse, keeleturse, sisemine kõriturse koos hingamisteede ahenemisega, düspnoe, tahhükardia, vererõhu langus kuni eluohtliku šokini. Erütematoosse luupuse sündroom
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Aeg-ajalt	Ärevus
	Harv	Depressioon, segasusseisund, hallutsinatsioonid

<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu, somnolentsus, agiteeritus, pearinglus, insomnia, ärritatavus
	Aeg-ajalt	Paresteesia
	Harv	Optiline neuriit
<i>Silma kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Nägemise kahjustus
	Harv	Toksiline optiline neuropaatia
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Sage	Vertiigo
	Aeg-ajalt	Kuulmiskahjustus
	Väga harv	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Väga harv	Palpitatsioonid, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt, äge pulmonaalne ödeem, ödeem
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Väga harv	Hüpertensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired</i>	Aeg-ajalt	Astma, bronhospasm, düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, veriroe, veriokse, seedetrakti verejooks
	Aeg-ajalt	Gastriit, kaksteistsõrmikuhaavand, maohaavand, haavandid suus, seedetrakti perforatsioon
	Väga harv	Ösofagiit, pankreatiit, soole striktuurid
	Teadmata	Koliidi ja Crohni tõve ägenemine
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Aeg-ajalt	Hepatiit, ikterus, maksafunktsiooni häire
	Harv	Maksakahjustus
	Väga harv	Maksapuudulikkus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Nahalööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, pruuritus, purpur, angioödeem, valgusülitundlikkusreaktsioon
	Väga harv	Bulloossed dermatoosid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja multiformne erüteem, eksfoliativne dermatiit, alopeetsia, nekrotiseeriv fastsiit
	Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Tubulointerstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom ja neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus, papillaarne nekroos (eriti pikaajalise kasutamise korral, mida seostatakse urea sisalduse suurenemisega seerumis)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus
	Harv	Ödeem

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

Sümptomid

Enamikul patsientidest, kes on alla neelanud kliiniliselt olulise hulga MSPVA-sid, ei teki rohkem sümptomeid kui iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või harvadel juhtudel kõhulahtisus. Samuti võib

esineda tinnitus, peavalu, pearinglus, peapööritus ja seedetrakti verejooks. Tõsisema mürgistuse korral haaratakse kesknärvisüsteem, mis väljendub uimasuse, mõnikord erutuse ja desorientatsiooni või koomana. Mõnikord tekivad patsientidel krambid. Lastel võivad tekkida ka müokloonsed krambid. Tõsise mürgistuse korral võib esineda metaboolne atsidoos ja protrombiini aja/INR-i pikenemine, tõenäoliselt vereringluses olevate hüübimisfaktorite tõttu. Võib esineda äge neerupuudulikkus, maksakahjustus, hüpotensioon, hingamise pärssimine ja tsüanoos. Astmaatikutel on võimalik astma ägenemine.

Ravi

Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav ning sisaldama hingamisteede avatuna hoidmist ning südame ja elutähtsate näitude jälgimist kuni seisundi stabiliseerumiseni. Maoloputus või suukaudse aktiivsöe manustamine on näidustatud, kui enam kui annuse 400 mg/kg alla neelamisest ei ole möödunud rohkem kui 1 tund. Kui Brumare on juba jõudnud imenduda, tuleb manustada leeliselisi ühendeid, et soodustada happelise ibuprofeeni eritumist uriiniga. Kestvate ja pikaajalise krampide korral võib krampe ravida intravenoosse diasepaami või lorasepaamiga. Teised meetmed on näidustatud vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile. Astma korral tuleb anda bronhodilataatoreid. Spetsiifilist antidooti ei ole saadaval.

Neeru- ja maksafunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida.

Patsiente tuleb jälgida vähemalt nelja tunni jooksul pärast võimaliku toksilise koguse alla neelamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained; propioonhappe derivaadid.

ATC-kood: M01AE01

Toimemehhanism

Ibuprofeen on MSPVA, millel on põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikku alandav toime. Loomuuringute valu- ja põletikumudelid viitavad, et ibuprofeen inhibeerib efektiivselt prostaglandiinide sünteesi. Inimestel vähendab ibuprofeen valu, mis on ilmselt põhjustatud põletikust või on sellega seotud, turset ja palavikku. Ibuprofeen omab pärssivat toimet prostaglandiinide sünteesile pärssides tsüklooksügenaasi aktiivsust. Lisaks sellele on ibuprofeenil inhibeeriv toime ADP (adenosiindifosfaat) või kollageeni poolt stimuleeritud trombotsüütide agregatsioonile.

Farmakodünaamilised toimed

Uuringute käigus kogutud andmed näitavad, et ibuprofeen võib takistada väikeses annuses manustatud atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile, kui neid 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 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 kasutamise ei kaasne tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet (vt lõik 4.5).

Ibuprofeen inhibeerib prostaglandiini sünteesi emakas, vähendades sellega emakasisest puhke- ja aktiivoleku survet, emaka perioodilisi kokkutõmbeid ja vereringesse vabastatavate prostaglandiinide hulka. Need muutused oletatavasti seletavad menstruaalvalu leevendumist. Ibuprofeen inhibeerib prostaglandiini sünteesi neerudes, mis võib riskiga patsientidel viia neerupuudulikkuse, vedelikupeetuse ja südamepuudulikkuseni (vt lõik 4.3).

Prostaglandiinid on seotud ovulatsiooniga ning prostaglandiinide sünteesi inhibeerivate ravimite kasutamine võib seega mõjutada naiste viljakust (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.3).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ibuprofeen imendub seedetraktist kiiresti, biosaadavus on 80...90%. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 1,7 tundi (mediaanväärtus) pärast ibuprofeeni manustamist tühja kõhuga. Kui manustatakse koos toiduga, on maksimaalne kontsentratsioon seerumis 34% madalam ning see saavutatakse ligikaudu 2 tundi aeglasemalt võrreldes ravimi võtmisega tühja kõhuga. Toit ei vähenda üldist biosaadavust märkimisväärselt.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Ibuprofeen metaboliseeritakse 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 erigrupid

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) 1-aastastele või vanematele lastele on ilmselt sarnane täiskasvanutele.

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

Neerukahjustus

Patsientide puhul, kellel on kerge neerukahjustus, on võrreldes tervete kontrollisikutega teatatud suuremast seondumata (S)-ibuprofeeni tasemest, kõrgemast (S)-ibuprofeeni AUC väärtusest ning suurenenud enantiomeeride AUC (S/R) suhtest.

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 olulisi muutusi farmakokineetilistes parameetrites.

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

Kuna tegemist on põhjalikult uuritud ja laialdaselt kasutatava ravimiga, on prekliiniline ohutus hästi dokumenteeritud.

Ibuprofeeni subkrooniline ja krooniline toksilisus ilmnes loomkatsetes peamiselt seedetrakti kahjustuste ja haavanditena.

In vitro ega *in vivo* uuringud ei ole ibuprofeenil näidanud kliiniliselt olulise tähendusega viiteid mutageensusele. Lisaks ei täheldatud hiirtel ja rottidel kartsinogeenset toimet. Ibuprofeen pärsib ovulatsiooni küülikutel ja kahjustab erinevatel loomaliikidel (küülik, rott ja hiir) implantatsiooni. Reproduktioonikatsed rottide ja küülikutega näitasid, et ibuprofeen läbib platsentaarbarjääri. Emale toksiliste annuste korral ilmnemiseid rottide järglastel väärarendid (nt vatsakeste vaheseina defektid) sagedamini.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kotike koosneb paber/polüetüleen/alumiiniumfooliumist ja polüetüleenlaminaadist.

Pakendi suurus: 12, 15, 20, 30 või 40 kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

805213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2019