

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brufen, 800 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 800 mg ibuprofeeni.

INN. *Ibuprofenum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valge ovaalne, ligikaudu 21x10 mm õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Brufen 800 mg on näidustatud täiskasvanutele ja noorukitele.

Valu ja põletiku sümptomaatiline ravi reumatoidartriidi ja osteoartriooni korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Riski kõrvaltoimete tekkeks saab minimeerida, kasutades vähimat toimivat annust lühima aja jooksul, mis on sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud ja noorukid (alates 12 aasta vanusest)

2 tabletti öhtul. Annust võib suurendada 3 tabletti ööpäevas, jaotades need hommikule ja õhtule. 24-tunnise perioodi maksimaalne annus on 2400 mg.

Tabletid tuleb *alla neelata tervelt* koos vähemalt poole klaasi veega.

Patsiendid, kellel on teiste suukaudsete antiflogistiliste ravimite võtmisel esinenud düspepsiat või seedetrakti verejooksu, on ibuprofeeni hästi talunud, kuid neid tuleb regulaarselt jälgida, kui nad saavad esmakordselt ravi Brufen'iga.

Lapsed

Brufen'i ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel.

Eakad

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

Neerukahjustus

Ibuprofeeni manustamisel neerukahjustusega patsientidele tuleb rakendada ettevaatust. Annust tuleb individuaalselt hinnata. Annuseid tuleb hoida võimalikult väikestena ja neerufunktsiooni tuleb jälgida (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidele manustamisel tuleb rakendada ettevaatust. Annuseid tuleb individuaalselt hinnata ning annus tuleb hoida võimalikult väikesena (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Brufen'i toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette tuleb võtta koos klaasi veega. Brufen'i toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid tuleb alla neelata tervelt ilma närimata, tükkideks murdmata, purustamata või imemata, et vältida kurguärritust ja ebamugavustunnet suus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Raske maksapuudulikkus.

Raske südamepuudulikkus.

Raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsioon alla 30 ml/min).

Seisundid, mille korral esineb suurem kalduvus verejooksule.

Seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses varasema MSPVA-raviga.

Raseduse kolmas trimester.

Ristuvate reaktsioonide tõttu ei tohi anda Brufen'i patsientidele, kellel on pärast aspiriini või teiste MSPVA-de võtmist arenenud astma, nohu või urtikaaria sümptomid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised ettevaatusabinõud

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

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

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

Kardiovaskulaarsed toimed

Patsientidele, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südamepuudulikkus, on vajalik sobiv jälgimine ja juhendamine, kuna MSPVA-ravi korral on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed näitavad, et ibuprofeeni kasutamisega, eriti suurtes annustes (2400 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral, võib kaasneda arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) riski väike suurenemine. Üldiselt epidemioloogilised uuringud ei näita, et ibuprofeeni väike annus (nt ≤ 1200 mg ööpäevas) oleks seotud suurenenud riskiga müokardiinfarkti tekkeks.

Kontrollimata hüpertensiooni, südamepuudulikkuse, kindlaks tehtud südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsienti tohib ibuprofeeniga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist. Samamoodi tuleb kaalutleda enne pikaajalise ravi alustamist patsientidel, kellel on kardiovaskulaarse tüsistuse riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, *diabetes mellitus*, suitsetamine).

Kui ravitakse patsiente, kelle on anamneesis hüpertensioon ja/või südamepuudulikkus, on vajalik ettevaatus, sest MSPVA-raviga seoses on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest.

Seedetrakti veritsus, haavandumine ja perforatsioon

Annuse ja raske seedetrakti verejooksu vahel on tugev seos. Ibuprofeeni ja teiste MSPVA-de, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorite samaaegset manustamist tuleb vältida.

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

Igat tüüpi MSPVA-raviga seoses on teatatud potentsiaalselt surmaga lõppevast seedetrakti verejooksust, haavandist ja perforatsioonist, mis on avaldunud mistahes ajal ravi jooksul, koos hoiatavate sümptomitega või varasemate raskete 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, haavandi või perforatsiooni tekkeks. Ülalmainitud riskifaktoritega patsiendid peavad ravi alustama väikseima võimaliku annusega.

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

Patsientidele, kellel on anamneesis seedetrakti reaktsioone, eeskätt eakatele patsientidele, peab soovitama, et nad pööraksid erilist tähelepanu mistahes ebatavalistele abdominaalsetele sümptomitele (eeskätt seedetrakti verejooks), eriti ravi alguses, ning selliste sümptomite ilmnemisel otsiksid meditsiinilist abi.

Ettevaatust tuleb rakendada patsientidel, kes saavad samaaegselt 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).

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

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

Renaalsed toimed

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

Nagu teistegi MSPVA-de korral, on pikaajaline ibuprofeeni manustamine põhjustanud neerude papillaarset nekroosi ja teisi patoloogilisi muutusi. Neerutoksilisust on täheldatud ka patsientidel,

kellel kompensatoorseid rolli normaalse neeru perfusiooni säilitamisel täidavad neeru prostaglandiinid. Neil patsientidel võib MSPVA manustamine põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiinide moodustumise vähenemist ja teiseks verevoolu vähenemist neerudes, mis võib põhjustada neerupuudulikkust. Suurem risk selleks esineb patsientidel, kellel on neerukahjustus, südamepuudulikkus, maksafunktsiooni kahjustus, eakatel ja diureetikum- või AKE inhibiitor-ravi saavatel patsientidel. Pärast MSPVA-ravi lõpetamist on sümptomid tavaliselt pöörduvad.

Seedetrakti probleemide, süsteemse erütematoosse luupuse, hematoloogilise või hüübimishäirete ja astmaga patsiente peab ravima ettevaatusega ja neid peab MSPVA-ravi jooksul hoolikalt jälgima, kuna nende seisund võib MSPVA tõttu halveneda.

Hematoloogilised toimed

Ibuprofeen võib inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni, mille tagajärjel võib veritsusaeg pikeneda.

Respiratoorsed häired

Patsientidel, kellel on praegu või on anamneesis bronhiaalastma või allergiline haigus, võib oodata bronhospasmi tekkimist.

Dermatoloogilised toimed

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

Aseptiline meningiit

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

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

Brufen ei sobi kasutamiseks lastel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vältida tuleb järgmisi kombinatsioone Brufen'iga:

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

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

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

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

Atsetüülsalitsüülhape: Suurema riski tõttu verejooksu tekkeks tuleb vältida atsetüülsalitsüülhappe ja teiste MSPVA-de kombinatsiooni.

Katseandmed viitavad, et ibuprofeen võib samaaegsel manustamisel inhibeerida väikese annuse atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, nende andmete piiratus ja ebakindlus *ex vivo* andmete ekstrapoleerimisel kliinilisse situatsiooni tähendab, et ei saa teha kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ja ibuprofeeni juhuslikul kasutamisel ei ole kliiniliselt olulised toimed tõenäolised (vt lõik 5.1).

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

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

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

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

Järgmiste kombinatsioonide korral Brufen'iga võib olla vajalik annuse kohandamine:

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ainete toimet.

MSPVA-d võivad vähendada aminoglükosiidide eritumist.

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

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

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

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d): Nii SSRI-d kui ka MSPVA-d suurendavad riski verejooksu tekkeks, nt seedetraktist. See risk suureneb kombineeritud ravi korral. See mehhanism võib olla seotud serotoniini vähenenud tagasihaardega trombotsüütides (vt lõik 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib kahjustavalt mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad suurenenud riski raseduse katkemiseks ja kardiaalse väärarengu ning gastroskiisi tekkeks pärast prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamist raseduse varajases järgus. Absoluutne kardiovaskulaarse väärarengu 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 väärarengute, sh kardiovaskulaarsete, esinemissageduse suurenemisest loomadel, kes said organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid. Esimesel ja teisel raseduse trimestril ei tohi Brufen'i anda, välja arvatud juhul kui see on absoluutselt hädavajalik. Kui Brufen'i 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 oligohüdramnioniks.

Emal ja vastsündinul, raseduse lõpul:

- Veritsusaja pikenemist,
- Emaka kontraktsioonide pärssimist, põhjustades sünnituse hilinemist või pikaajalist sünnitust.

Seega on Brufen raseduse viimasel trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi Brufen'iga võib teatud patsientidel mõjutada reaktsioonikiirust. Seda tuleb arvesse võtta tegevustes, mis nõuavad suurenenud valvsust, nt autojuhtimisel. Uuringuid läbi viidud ei ole.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kõrvaltoimed, millel on vähemalt võimalik seos ibuprofeeniga, on esitatud MedDRA esinemissageduse konventsiooni ja organsüsteemi klassi andmebaasi alusel. Kasutatud on järgmist esinemissageduste jaotust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Riniit
	Harv	Aseptiline meningiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia ja hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktiline reaktsioon
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus, ärevus
	Harv	Depressioon, segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus
	Aeg-ajalt	Paresteesia, somnolentsus
	Harv	Optiline neuriit
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäire
	Harv	Toksiline optiline neuropaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kuulmiskahjustus
	Harv	Tinnitus, peapööritus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Astma, bronhospasm, düspnoe
Seedetrakti häired	Sage	Düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, meleena, veriokse, seedetrakti verejooks
	Aeg-ajalt	Gastriit, kaksteistsõrmikuhaavand, maohaavand, haavandid suus, seedetrakti perforatsioon
	Väga harv	Pankreatiit
	Teadmata	Koliit ja Crohn'i tõbi

Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Hepatiit, ikterus, ebanormaalne maksafunktsioon
	Harv	Maksakahjustus
	Väga harv	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, kihelus, purpur, angioödeem, fotosensitiivne reaktsioon
	Väga harv	Bulloossed dermatoosid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja multiformne erüteem
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Tubulointerstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom ja neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Harv	Turse

Kliiniline uuring ja epidemioloogilised andmed viitavad, et ibuprofeeni kasutamine eriti suurtes annustes (2400 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral võib põhjustada arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult, vt lõik 4.4) riski väikest suurenemist.

Seedetrakti haavandid, perforatsioon või verejooks võivad mõnikord lõppeda surmaga, eriti eakatel inimestel (vt lõik 4.4).

Ibuprofeen võib põhjustada veritsusaja pikenemist läbi trombotsüütide agregatsiooni pöörduva inhibeerimise.

Enamikul juhtudel, kui teatati aseptilisest meningiidist, esines eelnevalt mõni autoimmuunhaiguse vorm (eeskätt süsteemne erütematoosne luupus ja sarnased sidekoe haigused).

MSPVA-raviga seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest, nagu ka haavandilise koliidi ja Crohni tõve ägenemisest.

Erandjuhtudel on teatatud tõsistest naha ja pehmete kudede infektsioosetest tüsistustest seoses tuulerõugetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

Sümptomite risk annusega >80...100 mg/kg. Annuse >200 mg/kg korral esineb risk raskete sümptomite tekkeks, kuigi arvestatavate individuaalsete erinevustega. Annus 560 mg/kg põhjustas 15-kuusele lapsele raske mürgistuse, 3,2 g 6-aastasele kerge kuni mõõduka mürgistuse, 2,8...4 g 1,5-aastasele ja 6 g 6-aastasele raske mürgistuse, 8 g täiskasvanule mõõduka mürgistuse ja >20 g täiskasvanule väga raske mürgistuse. 16-aastasele manustatud 8g mõjutas neerusid ja noorukile manustatud 12 g kombinatsioonis koos alkoholiga põhjustas ägeda tubulaarse nekroosi.

Sümptomid

Sümptomid on ülekaalukalt seedetrakti poolsed, nt iiveldus, kõhuvalud, oksendamine (võimalik vere-segune), ning peavalu, tinnitus, segasus ja nüstagmid. Suurte annuste korral teadvusekadu, krambid (peamiselt lastel). Bradükardia, vererõhu langus. Metaboolne atsidoos, hüpernatreemia, neeru

kõrvaltoimed, hematuuria. Võimalikud maksa kõrvaltoimed. Hüpotermia. Mõnikord on teatatud ARDS-st.

Ravi

Kui see on õigustatud, siis maoloputus ja aktiivsõe manustamine. Seedetrakti probleemide korral manustada antatsiide. Hüpotensiooni korral intravenoosselt vedelikku ja vajadusel inotropset tuge. Kindlustada adekvaatne diurees. Happetasakaalu ja elektrolüütide häirete korrigeerimine. Muu sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

ATC-kood: M01AE01.

Toimemehhanism

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Katseandmed näitavad, et ibuprofeen võib inhibeerida väikese annuse atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide agregatsioonile, kui neid manustatakse samaaegselt. Ühes uuringus, kus ibuprofeeni üksikannus 400 mg võeti 8 tundi enne või 30 minuti jooksul pärast toimeainet koheselt vabastava aspiriini annust (81 mg), ilmnas ASH toime vähenemine tromboksaani moodustumisele või trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, nende andmete piiratus ja ebakindlus *ex vivo* andmete ekstrapoleerimisel kliinilisse situatsiooni tähendab, et ei saa teha kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ja ibuprofeeni juhuslikul kasutamisel ei ole kliiniliselt olulised toimed tõenäolised.

Ibuprofeen inhibeerib renaalse prostaglandiini sünteesi. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole see toime eriti oluline. Kroonilise neerupuudulikkusega, dekompenseerunud südametöö või maksapuudulikkusega ja 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, biosaadavus on 80...90%. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub üks kuni kaks tundi pärast toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi manustamist. Brufen'i toimeainet prolungeeritult vabastav ravimvorm võimaldab toimeaine järk-järgulist vabanemist, mis on aeglasem kui toimeainet kiiresti vabastavatel ravimvormidel, kusjuures 3 tundi pärast manustamist saabuv maksimaalne kontsentratsioon seerumis on väiksem. Toimeainet prolungeeritult vabastava faasi tulemusel püsib ibuprofeeni tase plasmas ja süsteemses ringes. Seetõttu on Brufen'i tarvis võtta ainult üks kord ööpäevas.

Kahe Brufen'i toimeainet prolungeeritult vabastava tableti farmakokineetilise profiili võrdlemisel neli korda ööpäevas manustatud 400 mg toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega on ilmne, et toimeainet prolungeeritult vabastaval ravimvormil on toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega

võrreldes väiksem vahe maksimaalse ja minimaalse plasmataseme vahel, ning plasmatase on 5, 10, 15 ja 24 tunni pärast suurem. Võrreldes toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega oli plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) toimeainet prolongeeritult vabastavatel tablettidel sarnane.

Uuringud standardeinega näitavad, et toit ei vähenda üldist biosaadavust märkmisväärselt.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Ibuprofeen metaboliseeritakse maksas kiiresti läbi tsütokroom P450, eelistatult CYP2C9, 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 glükuroon-konjugaatidena. 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

Brufen'i ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel.

Neerukahjustus

Patsientide puhul, kellel on kerge neerukahjustus, on võrreldes tervete kontrollisikutega teatud suuremast seondumata (S)-ibuprofeeni tasemest, kõrgematest (S)-ibuprofeeni AUC väärtustest 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

Ei ole rohkem prekliinilisi andmeid, mis oleks ohutuse hindamisel olulised lisaks neile, millega on selles ravimi omaduste kokkuvõttes arvestatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Ksantaankummi
Povidoon
Steariinhape
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Talk
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend: Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
HDPE pudel: Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al blisterpakend 30 tabletiga.
HDPE pudel polüpropüleenist korgiga 100 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi müügil olla.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products SIA
Mūkusalas 101
Rīga, LV 1004
Lāti

8. MÜÜGILOA NUMBER

750811

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.06.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015