

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BREXIN, 20 mg tabletid
BREXIN, 20 mg suukaudse lahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga poolitusjoonega tablett sisaldab 191,2 mg piroksikaam- β -tsüklodekstriini, mis vastab 20 mg piroksikaamile.

Iga pakike sisaldab 191,2 mg piroksikaam- β -tsüklodekstriini, mis vastab 20 mg piroksikaamile.
INN. Piroxicamum

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Poolitusjoonega tablett
Suukaudse lahuse pulber pakikeses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoartroosi, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiline ravi.
Ravimi ohtusprofiili tõttu ei ole piroksikaam esmavalikuravim MSPVA-te määramise korral (vt lõik 4.2, 4.3 ja 4.4). Otsus määrata patsiendile piroksikaami peab põhinema üldise riski hindamisel igal üksikjuhul (vt lõik 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustamiseks tohib piroksikaami määrata põletikuliste või degeneratiivsete reumaatiliste haiguste diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.
Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 20 mg.

Täiskasvanud

Üks tablett või 1 pakike pulbriga (20 mg piroksikaami) päevas.

Eakad patsiendid

Annuse suuruse üle peab otsustama arst. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamise (pool tabletti või pool pakikest) ning ravi kestuse piiramine.

Alla 18-aastased lapsed

BREXIN'i kasutamise kohta lastel puuduvad piisavad kogemused.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik. Ravist saadavat kasu ja taluvust tuleb hinnata 14 päeva jooksul. Kui ravi jätkamist peetakse vajalikuks, peab ka patsiendi jälgimine olema sagedasem.

Kuna on näidatud, et piroksikaami manustamisega kaasub seedetrakti kahjustuse suurem risk, tuleks kaaluda kombineeritud ravi seedetrakti kaitsvate ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid), eriti eakate patsientide puhul.

Kasutamishendit vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Anamneesis seedetrakti haavandid, verejooksud või perforatsioon.
- Patsiendil anamneesis seedetraktihäired, mis on eelsoodumuseks veritsushäiretele, nt haavandiline koliit, Crohn'i tõbi, seedetrakti vähkkasvajad või divertikuliit.
- Äge peptiline haavand, põletikulised seedetrakti haigused või seedetrakti verejooks.
- Samaaegne teiste MSPVA-te kasutamine, k.a selektiivsed COX-2 inhibiitorid ja atsetüülsalitsüülhappe analgeetilistes annustes.
- Samaaegne antikoagulantide kasutamine
- Anamneesis varasemad rasked igat tüüpi allergilised reaktsioonid, eriti nahareaktsioonid, nt multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs.
- Ülitundlikkus toimeaine suhtes, anamneesis ülitundlikkusreaktsioonid (sõltumata raskusastmest) piroksikaami, teiste MSPVA-te või muude ravimite suhtes.
- Raske maksa- või neeruhaigus, raske südamepuudulikkus, raske hüpertensioon, rasked verehaigused, hemorraagiline diatees.
- Preparaadi kasutamine on vastunäidustatud teadaoleva või oletatava raseduse korral, imetamise ajal ja lastel.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik.

Ravist saadavat kasu ja taluvust tuleb perioodiliselt hinnata ning esimeste nahanähtude või vastavate seedetrakti nähtude ilmnemisel ravi koheselt katkestada.

Seedetrakti nähud, risk seedetrakti haavandumise, verejooksu ja perforatsiooni tekkeks

MSPVA-d, k.a piroksikaam võivad põhjustada raskeid seedetrakti nähte, k.a verejooks, haavandumine, ja mao, peensoole või jämesoole perforatsioon, mis võib olla letaalse lõppega. Need rasked kõrvaltoimed võivad MSPVA-ravi mistahes ajahetkel, kas hoiatavate sümptomitega või ilma. Nii MSPVA-te pika- kui lühiajaline kasutamine võib suurendada seedetrakti raskete kõrvaltoimete riski. Jälgimisuuringute tulemusel võib eeldada, et piroksikaami kasutamine võib olla seotud seedetrakti raske toksilisusega, mis on omane ka teistele MSPVA-tele.

Seedetrakti kõrvaltoimete tekkeks märkimisväärsete riskifaktoritega patsiente tohib piroksikaamiga ravida ainult pärast ravivajaduse hoolikat kaalumist (vt lõik 4.3 ja allpool).

Kaaluda tuleks seedetrakti kaitsvate ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) kombineeritud ravi vajadust (vt lõik 4.2).

Rasked seedetrakti komplikatsioonid

Riskigrupi patsientide identifitseerimine

Raskete seedetraktitüsistuste risk suureneb patsiendi vanusega. Vanus üle 70-aasta on seotud tüsistuste suure riskiga. Manustamist üle 80-aastastele tuleb vältida.

Seedetrakti raskete tüsistuste suurema riskiga on patsiendid, kes samal ajal kasutavad suukaudseid kortikosteroide, selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI) või trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid, nt atsetüülsalitsüülhapet väikestes annustes (vt allpool ja lõik 4.5). Sarnaselt teiste MSPVA-tega tuleb ka piroksikaami manustamisel riskigrupi patsientidele kaaluda seedetrakti protekteerivate ravimite (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) kombineeritud manustamist.

Nii patsiendid kui raviarst peavad piroksikaamravi ajal hoolikalt jälgima seedetrakti haavandite ja/või verejooksu nähte ja sümptomeid. Patsientidele tuleb selgitada, et nad teataksid igast uuest või

ebatavalisest kõhusümptomist, mis tekib ravi ajal. Kui ravi käigus kahtlustatakse seedetrakti tüsistusi, tuleb piroksikaam koheselt ära jätta ja kaaluda täiendavat kliinilist läbivaatust ja ravi.

Nahareaktsioonid

MSPVA-te kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahakahjustused, millest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Jälgimisuuringute tulemusel võib eeldada, et võrreldes teiste MSPVA-tega võib piroksikaamil olla suurem risk tõsiste nahakahjustuste tekkeks.

Patsiendid on nahareaktsioonide tekkest ohustatud enamasti ravi varajases staadiumis, suuremalt jaolt ilmnevad need ravi esimese kuu jooksul. Piroksikaam tuleb ära jätta nahalööbe, limaskesta kahjustuste või muude ülitundlikkusreaktsioonide esimeste nähtude tekkimisel.

Erilise ettevaatusega kasutada südameveresoonkonna puudulikkuse, hüpertensiooni, maksa- või neerufunktsiooni häirete ning neerude hüpoperfusiooni korral; patsientidel, kellel on esinenud või esinevad verehaigused; diureetikumidega ravitavatel patsientidel ja eakatel patsientidel. Kõikidel nendel juhtudel on soovitatav perioodiliselt jälgida kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid, eriti pikaajalise ravi korral.

Arahidoonhappe metabolismi mõjutamise tõttu võib ravim astma või astmasoodumusega patsientidel tekitada bronhospasmihooget ja isegi šokki ning teisi allergilisi reaktsioone.

Nagu teistegi samasuguse toimega ravimite puhul, võib mõnedel patsientidel suurened vere jääklämmastiku sisaldus, mis ravi jätkamisel ei ületa kindlaid piire. Need väärtused muutuvad pärast ravi katkestamist tagasi normaalseteks.

Suhkurtõvega patsientidel on soovitatav sagedasti kontrollida veresuhkru sisaldust ja samaaegselt antikoagulant dikumariini derivaatidega ravitavatel isikutel protrombiiniaega.

Nagu teisedki MSPVRid, vähendab piroksikaam trombotsüütide agregatsioonivõimet ja pikendab veritsusaega. Seda tuleb arvestada vereanalüüside tegemisel ja siis, kui patsienti ravitakse samaaegselt vereliistakute agregatsiooni inhibiitoritega.

MSPVRite kasutamisel on täheldatud mõnikord silmadega seotud muutusi, mistõttu pikaajalise ravi korral on soovitatav perioodiliselt kontrollida silmi.

Piroksikaam inhibeerib prostaglandiinide sünteesi ja vabanemist. Nagu teistelgi MSPVRitel, on see toime seotud düstookiajuhtude rohkenemise ning tiinetel loomadel sünnituse pikenemisega, kui ravimi manustamist jätkatakse tiinuse hilises staadiumis.

BREXIN'i nagu iga teist prostaglandiinide ja tsüklooksügenaasi sünteesi inhibiitorit ei soovitata kasutada naistel, kes plaanivad rasestuda.

BREXIN'i manustamine tuleb katkestada naistel, kellel esineb fertiilsuseprobleeme või kellele tehakse fertiilsusteste.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sarnaselt teiste MSPVA-tega, tuleb vältida piroksikaami manustamist koos atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-tega, k.a piroksikaami teiste ravimvormidega, sest andmed on ebapiisavad, et näidata taolise kombinatsiooni paremat ravitoimet võrreldes ainult piroksikaami manustamisel saaduga, lisaks sellele suureneb ka kõrvaltoimete tekke võimalus (vt lõik 4.4).

Inimuuringud on näidanud, et piroksikaami ja atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamisel väheneb piroksikaami plasmakontsentratsioon ligikaudu 80% algväärtusest.

Kortikosteroidid: suurenenud risk seedetrakti verejooksu või haavandi tekkeks (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid: MSPVA-d, k.a piroksikaam, võivad suurendada antikoagulantide, nt varfariini toimet. Seetõttu tuleb vältida piroksikaami manustamist koos selliste antikoagulantidega nagu varfariin (vt lõik 4.3).

Trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI): seedetrakti verejooksude suurenenud risk (vt lõik 4.4).

Liitiumi ja MSPVRite samaaegne manustamine suurendab liitiumi plasmakontsentratsiooni.

Piroksikaami väga hea seondumise tõttu plasmavalkudega võib oodata teiste, plasmavalkudega hästi seonduvate ravimite väljatõrjumist. Patsiente, kes saavad teisi plasmavalkudega hästi seonduvaid ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida annuse muutmise vajaduse osas.

Pärast tsimetidiini manustamist suurenes veidi piroksikaami imendumine. See ei olnud aga kliiniliselt oluline.

Teised võimalikud koostoimed: piroksikaam võib vähendada diureetikumide ja võimalik, et ka antihüpertensiivsete ravimite toimet. Kaaliumi sisaldavate ravimite või kaaliumi säästvate diureetikumide samaaegsel manustamisel on risk, et kaaliumikontsentratsioon seerumis suureneb liigselt.

Glükokortikosteroidide samaaegne manustamine võib suurendada seedetrakti verejooksu riski.

Vältida tuleb alkoholi tarbimist.

Piroksikaam võib vähendada emakasiseste vahendite toimet.

MSPVReid ei soovitata manustada koos kinolooni derivaatidega.

4.6 Rasedus ja imetamine

Preparaadi kasutamine teadaoleva või oletatava raseduse korral ning imetamise ajal, samuti lastel, on vastunäidustatud.

Vt ka lõik 4.4

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Piroksikaam võib muuta tähelepanuvõimet sellisel määral, et võib mõjutada autojuhtimist või kiiret reageerimist nõudvate toimingute tegemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige tavalisemateks kõrvaltoimeteks on seedetrakti sümptomid. Sinna hulka kuuluvad iiveldus, ebamugavustunne maos, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, valu ülakõhus, anoreksia. Harva on tekkinud maohaavand koos verejooksuga või ilma ja maohaavandi perforatsioon, mis harvadel juhtudel võib lõppeda surmaga.

Teisteks esinenud kõrvaltoimeteks on ülitundlikkusreaktsioonid (nt lööve), peavalu, pearinglus, unisus, ebamugavustunne, tinnitus, kuulmiskadu, astenia, verenäitajate muutused, hemoglobiini ja hematokriit vähenemine, vere jääklämmastiku sisalduse suurenemine.

Harva on esinenud oksendamisest, allergilist turset kätel ja näol, naha valgustundlikkuse suurenemist, nägemishäireid, aplastilist ja hemolüütilist aneemiat, pantsütopeeniat, trombotsüütide arvu vähenemist, Schoenleini-Henochi purpurit, eosinofiiliat, maksafunktsiooni näitajate tõusu, ikterust koos harvadel juhtudel surmaga lõppeva hepatiidiga. Kui esinevad maksafunktsiooni häirete kliinilised nähud ja sümptomid, tuleb piroksikaamravi katkestada. Harvadel juhtudel on esinenud pankreatiiti. Mõningatel juhtudel on esinenud hematuuriat, düsuuriat, ägedat neerupuudulikkust, veepeetust, mis tavaliselt väljendub alajäsemete tursena, või südameveresoonkonna häireid (hüpertensioon, südame dekompensatsioon).

Üksikjuhtudel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid: epistaksis, veriokse, veriroe, seedetrakti verejooks, suukuivus, multiformne erüteem, verevalumid, naha ketendus, higistamine, hüperglükeemia, hüperglükeemia, kehamassi muutused, tugev erutus, unetus, depressioon, Stevensi-Johnsoni sündroom, Lyelli sündroom, agranulotsütoos, põiehäired, šokk ja selle hoiatussümptomid, äge südamepuudulikkus, stomatiit, juuste kadu, küünte kasvuhäired.

4.9 Üleannustamine

BREXIN'i üleannustamise korral on näidustatud toetav ja sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline grupp: mittesteroidsed põletikuvastased ja antireumaatilised ravimid. ATC-kood: M01AC01.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

BREXIN on piroksikaami preparaati, milles toimeaine on kompleksis β -tsüklodekstriiniga. β -tsüklodekstriin on tsükliiline oligosahhariid, mis on saadud tavalise tärklise ensümaatilisel hüdrolyüsil. Oma erilise keemilise struktuuri tõttu võib β -tsüklodekstriin moodustada erinevate ravimitega sulgühendeid (molekulaarne kapseldamine), parandades seega nende omadusi (nagu lahustuvus, stabiilsus ja biosaadavus).

Piroksikaam- β -tsüklodekstriin osutus vees väga hästi lahustuvaks ja imendus pärast suukaudset ja rektaalset manustamist kiiremini kui piroksikaam.

Parema lahustuvuse tõttu suurenes piroksikaami plasmataase kiiresti ja kiiremini saabus ka maksimaalne plasmataase, avaldades kliiniliselt kiiremat ja tugevamat analgeetilist ning põletikuvastast toimet.

Piroksikaam- β -tsüklodekstriini poolväärtusaeg ei muutu võrreldes piroksikaamiga, mis võimaldab manustada preparaati üks kord päevas.

Piroksikaam- β -tsüklodekstriin on tänu oma farmakodünaamilistele ja farmakokineetilistele omadustele sobiv tugeva valuga seotud reumaatiliste ja/või põletikuliste haiguste raviks juhtudel, kui oluline on kiire ja tugev terapeutiline toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast piroksikaam- β -tsüklodekstriini suukaudset manustamist imendus ainult toimeaine (piroksikaam) ja mitte kogu kompleks.

Uuringud tervetel vabatahtlikel näitasid, et pärast võrdsete annuste (20 mg piroksikaami) ühekordset suukaudset manustamist saabus piroksikaami maksimaalse plasmakontsentratsiooni algus varem piroksikaam- β -tsüklodekstriini kasutamisel (suukaudsel manustamisel 30...60 minuti jooksul võrreldes puhta piroksikaamiga saadud kahe tunniga). Eliminatsiooni parameetrid K_{el} ja poolväärtusaeg ei muutunud võrreldes puhta piroksikaamiga, sest kompleksi moodustamine β -tsüklodekstriiniga mõjustab ainult imendumist, mitte eliminatsiooni kineetikat.

Toimeaine eritumine uriiniga 72 tunni jooksul on nii kõikidel piroksikaam- β -tsüklodekstriinipreparaatidel kui ka puhtal piroksikaamil umbes 10% manustatud annusest.

Pärast kompleksi suukaudset manustamist ei avastatud muutumatut β -tsüklodekstriini ei veres ega uriinis. β -tsüklodekstriin metaboliseeritakse käärsooles soole mikrofloora abil lineaarseteks dektriinideks, maltoosiks ja glükoosiks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed (piroksikaamiannused)

Akuutne toksilisus

DL₅₀ (rotid) 298 mg/kg (suukaudselt), >214 mg/kg (rektaalselt),
 DL₅₀ (hiired) 167 mg/kg (suukaudselt),
 DL₅₀ (merisead) 270 mg/kg (suukaudselt),
 DL₅₀ (küülikud) 232 mg/kg (suukaudselt).

Subakuutne toksilisus

Ahvid (28 päeva, suukaudselt): 1,2...4,0 mg/kg päevas oli hästi talutav, 12...36 mg/kg päevas: esines maokahjustusi, mis olid olulised ainult suurima annuse puhul.

Merisead (14 päeva, rektaalselt): 4 mg/kg päevas, hea lokaalne talutavus, kerged aneemia sümptomid, vere jääklämmastiku sisalduse suurenemine.

Krooniline toksilisus

Rotid (26 nädalat, suukaudselt): 0,6 mg/kg päevas oli väga hästi talutav, 1,9 ja 6,0 mg/kg päevas: mao- ja neerutoksilisuse nähud. Pärast 8-nädalast taastumist kadusid aneemia, leukotsütoosi, neutrofiilia ja neeru-, põrna- ning mao-soolekahjustused.

Ahvid (26 nädalat, suukaudselt): 1,2 mg/kg päevas oli väga hästi talutav, 4,0 ja 12,0 mg/kg päevas: kerged või mõõdukad neerutoksilisuse nähud, mis möödusid annuse vähendamisel.

Teratogeensus ja lootetoksilisus

Küülikutel ja rottidel läbiviidud uuringud ei näidanud lootetoksilist ja teratogeenset toimet, samuti toimet fertiilsusele, reproduktsioonifunktsioonile ega tiinusele.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* testides ei leitud mingeid tõendeid mutageense või kartsinogeense toime kohta või mingeid immuunsüsteemi mõjustavaid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED**6.1 Abiainete loetelu**

Poolitusjoonega tabletid: laktoosmonohüdraat, krospovidoon, naatriumtärklisglükolaat, kolloidne hüdraatunud ränidioksiid, modifitseeritud tärklis, magneesiumstearaat.

Kaheosalised pakikesed: sorbitool, tsitrusvilja maitseaine, aspartaam, veevaba kolloidne ränidioksiid.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

See periood kehtib avamata pakendis korrektselt säilitatava preparaadi kohta.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu*Sisepakend*

Tabletid on pakendatud PVC/PVDCst valmistatud läbipaistmatusse blisterpakendisse, mis on kaetud Al/PVDCga.

Pulber suukaudse lahuse valmistamiseks on pakendatud termiliselt kokkusulatatud paberist/alumiiniumist/madaltihedast polüetüleenist (LDPE) valmistatud pakikesse, mille on keskel lõikejoon.

Välispakend

Õhuke trükitud pappkarp.

Karbis on 6, 10, 20 või 30 poolitusjoonega 20 mg tabletti.

Karbis on 20 pakikest, mis sisaldavad 20 mg pulbrit.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Tabletid: tableti poolitamiseks asetage see lamedale pinnale poolitusjoonega ülespoole. Kergelt pöidlaga vajutades murdub tablett kaheks võrdseks osaks.

Pakikesed: 10 mg annus saadakse siis, kui pakike avatakse "pool annust" joone kohalt. 20 mg annus saadakse siis, kui pakike avatakse "täisannus" joone kohalt.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Norameda

Meistru 8a
LT-02189 Vilnius
Leedu Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tablett: 313800
Suukaudse lahuse pulber: 313900

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.2000/28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2011