

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RELIFEX 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
RELIFEX 1 g, õhukese polümeerikattega tabletid
RELIFEX 1 g, dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg või 1 g nabumetooni.
Dispergeeruv tablett sisaldab 1 g nabumetooni.

INN: *Nabumetonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett
Dispergeeruv tablett

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu. Reumaatilised haigused.

Märkus. RELIFEX'i kasutatakse osteoartriooni ja reumatoidartriidi korral, samuti teiste põletikuvastast ja valuvaigistavat ravi nõudvate haigusseisundite, sh ägedate periartikulaarsete ja luu-lihaskonna haiguste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Täiskasvanud. Tavaline annus on 1000 mg ühekordse ööpäevase annusena koos söögiga või ilma. Annust võib vajadusel suurendada kuni 1500...2000 mg ööpäevas, manustatuna ühekordse annusena või osadeks jagatuna. Dispergeeruv tablett tuleb lahustada vees.

Puuduvad andmed nabumetooni kasutamise kohta lastel.

Eakatel patsientidel, samuti neerupuudulikkuse ja kerge või mõõduka maksapuudulikkuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- nabumetooni ei tohi manustada patsientidele, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teised mittesteroidsed põletikuvastased ained põhjustavad astmat, nõgestõbe või teisi allergilise reaktsioone.
- raske südamepuudulikkus,

- raske neeru- või maksakahjustus,
- ebaselged verepildi muutused ja verehüübimishäired,
- anamneesis varasema MSPVA-te kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu).
- raseduse viimane trimester.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Relifex'i kasutamise ajal peab vältima teiste MSPVA-de sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite kasutamist.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.2 ja allpool *Seedetrakti riskid* ja *Kardiovaskulaarsed riskid*).

Eakad: Vanuritel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete (eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võib lõppeda letaalselt) esinemissagedus kõrgem.

Seedetrakti riskid

Potentsiaalselt surmaga lõppevatest seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni juhtudest on teatatud kõikide MSPVA-de kasutamise puhul ravi mistahes ajahetkel nii eelnevate hoiatavate sümptomitega kui ka ilma ning nii tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga patsientidel või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on üldjuhul kõrgem patsientidel, kelle puhul kasutatakse suuremaid MSPVA-de annuseid, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on komplitseerunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning vanuritel. Nendel patsientidel peab ravi alustama võimalikult väikse annusega. Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid (vt allpool ja lõik 4.5) tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (sh misoprostool või prootonpumba inhibiitorid). Siiski ei ole kliinilistes uuringutes ilmnenud seost nabumetooni annuse (suurenev annus, terapeutilise annuse piires) ja kõrvaltoimete arvu proportsionaalse tõusu vahel.

Patsientidel tuleb olla ettevaatlik, kui nad kasutavad samaaegselt nabumetooniga ka teisi ravimeid, mis suurendavad haavandi ja/või verejooksu riski, näiteks kortikosteroidid, antikoagulandid, sh varfariin, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide vastased ained, sh aspiriin. (Vt lõik 4.5)

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

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

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada seedetrakti haiguse anamneesiga (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidel, kuna MSPVA -d võivad põhjustada nende haiguste ägenemist (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid

Hoolikas jälgimine ja nõustamine on vajalikud patsientide puhul, kellel on anamneesis MSPVA-de kasutamisega seotud hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus, sest MSPVA-d kasutataval patsientidel võib esineda vedeliku retentsiooni ja turseid. Randomiseeritud kliiniline uuring on näidanud, et nabumetooniga ravitud patsientidel on turse, alajäsemete turse ja perifeerse turse esinemissagedus sama, mis platseeborühmal..

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrgeenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka nabumetooni puhul välistada.

Patsientidel, kelle puhul ei ole hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haiguse üle kontrolli saavutatud tohib nabumetooni kasutada ainult pärast põhjalikku kasu-riski suhte kaalumist. Kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tohib pikaajalist ravi alustada pärast põhjalikku kasu-riski suhte kaalumist.

Toimed maksale

Maksakahjustusega patsientidel tuleb kaaluda ravist oodatava kasu ja võimaliku riski suhet. Maksakahjustuse süvenemisel nabumetoon-ravi käigus tuleb ravi lõpetada.

Toimed silmadele

Nabumetooni manustamisel on täheldatud nägemishäired: nägemise hägustumine ja/või vaateväljade kahanemine. Selliste häiretega patsiendid peaksid pöörduma oftalmoloogi juurde.

Nahareaktsioonid

MSPVA-de kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahakahjustused, milledest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk nahareaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamusel juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Relifex'i manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskestast kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom. Nabumetoon näitab eelpool loetletud sümptomite osas kõrget tolerantsusastet patsientidel, kellel on MSPVA-de talumatus nahakahjustuste osas. Kliinilised uuringud näitavad, et nabumetooni kasutamisel 95% patsientidel 1g ravimi manustamisel ja 80% 2g manustamisel nahareaktsioone ei tekkinud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna nabumetoon seondub ulatuslikult plasmavalkudega, on teoreetiline võimalus koostoimeteks teiste tugevalt plasmavalkudega seonduvate ainete, nt hüdantoiinid, südameglükosiidid, tsüklosporiin ja tugeva valguseonduvusega sulfoonamiidid.

Alumiiniumi sisaldavate antatsiididega koosmanustamine ei mõjusta märkimisväärselt nabumetooni aktiivse metaboliidi biosaadavust.

Relifex ei oma toimet varfariini farmakokineetikale. Selle annustamine ei muuda pikaajaliselt varfariiniga ravitud patsientide INR-i. Sellest hoolimata tuleb jälgida Relifex'i ja varfariini koosmanustamist nagu ka teiste antikoagulantide korral (vt lõik 4.4). MSPVA-te ja antikoagulantide samaaegsel määramisel on vaja rakendada ettevaatust ja korduvalt patsiente jälgida. Ettevaatlik peab olema nabumetooni manustamisel hüübimishäirete korral.

Kortikosteroidide kasutamisel koos nabumetooniga esineb suurenenud risk seedetrakti verejooksu või haavandi tekkeks (vt lõik 4.4).

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid võivad kooskasutamisel nabumetooniga suurendada riski seedetrakti verejooksuks (vt lõik 4.4).

Järgmiste ravimite koosmanustamist tuleks vältida.

Metotreksaat (ravi suure annusega):

MSPVAd inhibeerivad metotreksaadi tubulaarsekretsiooni, ja seega võib vähenenud kliirensi tõttu esineda ka teatud metaboolseid koostoimeid. Seega tuleb metotreksaadi suuri annuseid saavate patsientide puhul alati MSPVA-de väljakirjutamisest hoiduda.

Metotreksaat (ravi väikese annusega):

Võimaliku koostoimega MSPVA-te ja metotreksaadi vahel tuleb arvestada ka ravi korral metotreksaadi väikeste annustega, eriti neerufunktsioonihäirega patsientide puhul. Kui kombineeritud ravi osutub vajalikuks, tuleb jälgida neerufunktsiooni. Ettevaatus on vajalik, kui nii nabumetoon kui metotreksaat manustatakse 24 tunni sees, sest metotreksaadi plasmakontsentratsioon võib suureneja ja selle tulemusel suureneb toksilisus.

Liitium:

Teatud MSPVAd inhibeerivad liitiumi renaalset kliirensit, põhjustades liitiumi sisalduse tõusu vereseerumis. Andmed erinevate MSPVA-te tugevuste kohta on erinevad. Sellist kombineerimist tuleb vältida, v.a juhul kui liitiumi kontsentratsiooni annuse korrigeerimiseks sageli kontrollitakse.

Diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid:

MSPAd võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavat toimet. Samaaegne ravi kaaliumisäästvate ravimitega võib tekitada kaaliumisisalduse tõusu vereseerumis, mistõttu tuleb seda regulaarselt jälgida. Kui MSPVA-d (sh selektiivseid tsüklooksügenaas-2-inhibiitoreid) kombineeritakse AKE-inhibiitorite või angiotensiin II retseptorite antagonistidega, on mõnedel vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud ja/või eakad patsiendid) risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, mis tavaliselt on pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni vähenenud neerufunktsiooniga, eriti eakatel patsientidel manustada ettevaatusega. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ja pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt ravi ajal tuleb jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

4.6 Rasedus ja imetamine

Puuduvad kliiniliste uuringute andmed nabumetooni kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal. Kuna prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad inimestel põhjustada arterioosjuha varajast sulgumist ning on rottidel põhjustanud poegimishäired, tohib nabumetooni raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele või rannapiimatoidul lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pärast nabumetooni manustamist on oht pearingluse tekkeks. Sellisel juhul ei tohi patsiendid juhtida autot ega töötada liikuvate mehhanismidega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (1/100 kuni 1/10), aegajalt (1/1000 kuni 1/100), harv (>1/10000, <1/1000), väga harv (<1/10 000)

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu, uimasus, väsimus, unisus, unetus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: punetus, sügelus.

Väga harv: multiformne erüteem, bulloossed reaktsioonid (k.a epidermise toksiline nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom), fotosensibilisatsioon, alopeetsia.

Seedetrakti häired

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seedetrakti häired: peptiline haavand, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eriti vanemas eas patsientidel (vt lõik 4.4). Lisaks võib esineda iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, meteorism, kõhukinnisus, düspepsia, kõhuvalu, veriroe, veriokse, haavandiline stomatiit, Crohni tõve ja haavandilise koliidi ägenemine (vt lõik 4.4). Harvem võib tekkida gastriit.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: muutused maksa funktsionaalsetes analüüsides.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Väga sage: kohin kõrvus.

Silma kahjustused

Väga sage: nägemishäired.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: nefrootiline sündroom, neerupuudulikkus, menorraagia.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon.

Südame häired

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

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot puudub, samuti ei ole nabumetoon dialüüsitav. Soovitatakse maoloputust, aktiveeritud söe manustamist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained;

ATC-kood: M01AX01

Nabumetoon on mittehappeline mittesteroidne põletikuvastane aine, millel on lisaks põletikuvastasele toimele ka valuvaigistav ja palavikku alandav toime. Nagu teistegi mittesteroidsete põletikuvastaste ainete puhul, ei ole nabumetooni toimemehhanism täpselt teada. Siiski võib arvata, et põletikuvastane toime põhineb prostaglandiinide sünteesi inhibeerimisel.

Ühe nädala kestnud kliiniliste uuringute vältel tervetel vabatahtlikel ei pärssinud nabumetoon renaalset prostaglandiini vabanemist. Täheldati nabumetooni kerget toimet trombotsüütide agregatsiooni, kusjuures hüübimisaeg ei pikenenud.

Vastupidiselt teistele mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele, ei ole tõendeid nabumetooni aktiivse metaboliidi enterohepaatilise tsirkulatsiooni kohta.

Võrreldes teiste MSPVA-tega on nabumetoonil madal seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk.

Samaaegne paratsetamooli, atsetüülsalitsüülhappe ja tsimetidiini manustamine ei mõjutanud peamise

aktiivse metaboliidi biosaadavust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel eritub umbes 80% nabumetoonist uriiniga, mis näitab nabumetooni väga head imendumist seedetraktist. Nabumetooni ennast ei ole võimalik plasmas määrata, sest parast imendumist metaboliseerub see peamiseks aktiivseks metaboliidiks, 6-metoksü-2-naftüleenhappeks (6-MNA). Koos toidu või piimaga manustamisel on imendumine veelgi kiirem, kuid nabumetooni aktiivse metaboliidi sisaldus vereplasmas ei muutu. Aktiivse metaboliidi keskmine absoluutne biosaadavus on ligikaudu 35%. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 2...8 tunni jooksul; plasma poolväärtusaeg on umbes 24 tundi. 6-MNA seondub üle 99% ulatuses plasmavalkudega.

Neerupuudulikkus. Hemodialüüs või neerufunktsiooni häired ei mõjuta ravimi püsikontsentratsiooni plasmas, küll aga suureneb neerupuudulikkuse süvenemisel jaotusruumala ning väheneb imendumise ja eritumise kiirus.

Maksapuudulikkus. Ühekordse annuse uuringutes vähenes kerge/mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel nabumetooni konversioon aktiivseks metaboliidiks (keskmine kontsentratsioon oli 46% madalam kui tervetel). Raske tsirroosiga patsientidel pikenes maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg ja vähenes biosaadavus. Puuduvad andmed korduva annustamise kohta.

Eakad patsiendid: püsikontsentratsioon vereplasmas on vanuritel üldiselt kõrgem kui noortel tervetel inimestel, kuid annuse vähendamine ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Õhukese polümeerikattega 500 mg tabletid: naatriumglükolaattärklis, naatriumlaürüülsulfaat, hüpromelloos, mikrokristalne tselluloos, sahhariinnaatrium, karamelli maitselisand, makrogool 6000, titaandioksiid.

Õhukese polümeerikattega 1 g tabletid: naatriumglükolaattärklis, naatriumlaürüülsulfaat, hüpromelloos, mikrokristalne tselluloos, makrogool 6000, titaandioksiid.

Dispergeeruvad tabletid: AC-DI-SOL, kollidoon 25, magneesiumstearaat, mikrokristalne tselluloos, piparmündi maitselisand, naatriumlaürüülsulfaat, sahhariinnaatrium, vanilje maitselisand.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Relifex 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Relifex 1 g dispergeeruvad tabletid: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Relifex 1 g õhukese polümeerikattega tabletid:
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC blister.

500 mg õhukese polümeerikattega tabletid, 20 tk või 100 tk pakendis.

1 g õhukese polümeerikattega tabletid, 20 tk või 100 tk pakendis.

1 g dispergeeruvad tabletid, 20 tk või 100 tk pakendis.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MEDA AB, Box 906; 17009 Solna,
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

1 g dispergeeruv tablett: 137896

500 mg õhukese polümeerikattega tablett: 137796

1 g õhukese polümeerikattega tablett: 549907

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Relifex, 1 g dispergeeruv tablett: 12.02.2007/31.01.2012

Relifex, 500 mg õhukese polümeerikattega tablett: 08.02.2002/31.01.2012

Relifex, 1 g õhukese polümeerikattega tablett: 15.06.2007/25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2012.