

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BREXIN, 20 mg suukaudse lahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 191,2 mg piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini, mis vastab 20 mg piroksikaamile.

INN. *Piroxicamum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks kotike sisaldab 15 mg aspartaami ja 2,7 g sorbitooli.

Täielik abiainetete loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kahvatukollane pulber lahustamiseks, kaheosalises kotikeses.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Osteoartroosi, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiline ravi.

Ravimi ohutusprofiili 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

##### Annustamine

Ravi alustamiseks tohib piroksikaami määrata põletikuliste või degeneratiivsete reumaatiliste haiguste diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 20 mg. 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.

##### *Eakad*

Annuse suuruse üle peab otsustama arst, vajalikuks võib osutada annuse vähendamine.

##### *Lapsed*

Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini annustamist ja näidustust lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

##### Manustamisviis

Brexin'i tuleb kasutada üks kord päevas.

Suukaudne. 20 mg annus saadakse siis, kui kotike avatakse “täisannus” joone kohalt. 10 mg annus saadakse siis, kui kotike avatakse “pool annust” joone kohalt.

### 4.3 Vastunäidustused

- Anamneesis seedetrakti haavandid, verejooksud või perforatsioon.
- Patsiendil on 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 või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes, anamneesis ülitundlikkusreaktsioonid (sõltumata raskusastmest) piroksikaami, teiste MSPVA-te või muude ravimite suhtes.
- Piroksikaam- $\beta$ -tsükloodekstriini ei tohi määrata patsientidele, kellel on atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de kasutamine indutseerinud astma, riniidi, angioödeemi või urtikaaria teket.
- Mõõduka või raske südamepuudulikkusega patsiendid.
- Hüpertensiooniga patsiendid.
- Raske maksahaigusega patsiendid.
- Raske neeruhaigusega patsiendid.
- Raskete verehaigustega või hemorraagilise diateesiga patsiendid.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Lapsed.

### 4.4 Erihoiatused 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 kombineeritud ravi vajadust seedetrakti kaitsvate ravimitega (nt misoprostool või protonpumba inhibiitorid) (vt lõik 4.2).

#### Rasket 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-dega tuleb ka piroksikaami manustamisel riskigrupi patsientidele kaaluda

seedetrakti kaitsvate 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.

#### Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed häired

Hüpertensiooniga ja/või südamepuudulikkusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja nõustada, kuna seoses MSPVA-de kasutamisega on teatatud vedelikupeetuse ja turse tekkest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et teatud MSPVA-de kasutamine, (eriti suurtes annustes ja pika-ajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrgeenenud riskiga. Puuduvad andmed, mis võimaldavad selle riski piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini kasutamisel korral välistada.

Kontrollimata hüpertensiooniga, kongestiivse südamepuudulikkusega, südame isheemiatõvega, perifeersetes arterites haiguse ja/või ajuveresoonkonna haigusega patsiente tuleb ravida piroksikaamiga üksnes pärast hoolikalt kaalumist.

Samuti tuleb kaaluda pikaajalise ravi määramist kardiovaskulaarsete riskifaktoritega patsientidele (nt arteriaalne hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine).

#### Neerufunktsiooni kahjustus

On teatatud pöörduvast jääklämmastiku ja kreatiini sisalduse tõusust veres. Harva on teatatud, et MSPVA-d võivad põhjustada interstitsiaalset nefriiti, glomerulonefriiti, papillaarset nekroosi ja nefrootilist sündroomi. Need inhibeerivad renaalset prostaglandiinide sünteesi, millel on oluline roll renaalse perfusiooni säilitamisel vähenenud verehulgaga ja neerude verevarustusega patsientidel. Sellistel patsientidel võib MSPVA-de kasutamine soodustada neerukahjustuse teket, mis üldjuhul taastub pärast MSPVA-de manustamise lõpetamist. Suurem risk selliste reaktsioonide tekkeks esineb kongestiivse südamepuudulikkusega, maksatsirroosiga, nefrootilise sündroomiga ja neeruhaigusega patsientidel. Selliseid patsiente tuleb MSPVA-ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ravi piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriiniga tuleb ettevaatusega alustada patsientidel, kellel esineb dehüdratsioon.

Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on nefropaatia.

#### Nahareaktsioonid

Piroksikaamiga seoses on teatatud fikseeritud ravimlööbe juhtudest.

Piroksikaamiga seotud fikseeritud ravimlööbe anamneesiga patsientidel ei tohi ravi piroksikaamiga uuesti alustada. Esineda võib ristreaktiivsus teiste oksikaamidega.

Piroksikaami kasutamisel on teatatud eluohtlikest nahakahjustustest (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs). Patsiente tuleb teavitada võimalikest nähtudest ja sümptomitest ning jälgida hoolikalt nahareaktsioonide tekke suhtes. Kõige suurem risk Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkeks on ravi esimesel nädalal. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomite tekkimisel (ulatuslik nahalööve, sageli koos villilise lööbe või limaskestast kolletega) tuleb ravi piroksikaamiga katkestada. Parimad tulemused Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi taandumisel saadakse, kui need avastatakse võimalikult vara ning katkestatakse koheselt ravi. Prognoos on parem, kui ravi lõpetatakse koheselt. Kui patsiendil on tekkinud Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs seoses piroksikaami kasutamisega, ei tohi see patsient seda ravimit enam kunagi kasutada.

#### Muu

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

Nagu teisedki MSPVRid, vähendab piroksikaam trombotsüütide agregatsioonivõimet ja pikendab veritsusaega. Seda tuleb arvestada vereanalüüside tegemisel ning kui patsienti ravitakse samaaegselt trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega on vajalik ettevaatus.

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

Ravim sisaldab aspartaami. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla ohtlik fenüülketonuuriaga patsientidele.

Ravim sisaldab sorbitooli. Sorbitool on fruktoosi allikas. Päriliku fruktoositalumatusesega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **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 et näidata taolise kombinatsiooni paremat ravitoimet võrreldes ainult piroksikaami manustamisel saaduga on ebapiisavad, 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 (vt lõik 4.3).

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 ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d): seedetrakti verejooksude suurenenud risk (vt lõik 4.4).

Hästi valku siduvad ained: piroksikaami väga hea seondumise tõttu plasmavalkudega võib oodata teiste, plasmavalkudega hästi seonduvate ravimite väljatõrjumist. Patsiente, kes saavad lisaks piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriinile teisi plasmavalkudega hästi seonduvaid ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida annuse muutmise vajaduse osas.

Liitium: on teatatud, et MSPVA-d, sealhulgas piroksikaam, suurendavad liitiumi plasmakontsentratsiooni, mistõttu on piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriiniga ravi alustamise, kohandamise või lõpetamise vajalik jälgimine.

Antatsiidid: piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini ja antatsiidide samaaegne manustamine ei mõjuta piroksikaami kontsentratsiooni veres.

Südameglükosiidid (digoksiin või digitoksiin): MSPVA-d võivad süvendada südamepuudulikkust, vähendada glomerulaarfiltratsioonimäära (GFR) ja suurendada südameglükosiidide taset veres. Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini samaaegne manustamine digoksiini või digitoksiiniga ei mõjuta kummagi ravimi ega ka piroksikaami plasmakontsentratsiooni.

Tsimetidiin: on mõningad tõendid, et pärast tsimetidiini manustamist suurenes piroksikaami imendumine vähesel, kuid mitte olulisel määral- puudusid olulised muutused eliminatsioonimääras ja poolestusajas. On ebatõenäoline, et selline väike muutus imendumises on kliiniliselt oluline.

Diureetikumid: MSPVA-d võivad põhjustada naatriumi, kaaliumi või vedelikupeetust ja võivad mõjutada diureetilise ravimite natriureetilist toimet; seda tuleb võtta arvesse, kui patsientel ravitakse südamefunktsioonihäiret või hüpertensiooni nende seisundite süvenemise vältimiseks.

Tsüklosporiin ja takroliimus: MSPVA-de manustamisel tsüklosporiini või takroliimusega võib suurenedada nefrotoksilisuse risk.

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 (hüperkaleemia).

Vältida tuleb alkoholi tarbimist.

MSPVA-sid ei soovitata manustada koos kinolooni derivaatidega.

Piroksikaam võib vähendada emakasiseste vahendite toimet.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilsus

Piroksikaami kasutamine võib mõjutada naise viljakust ja ei ole soovitatav naisele, kes soovib rasestuda. Naised, kellel on probleeme rasestumisega või kellele tehakse viljakusuuringuid, peaksid kaaluma piroksikaami kasutamise lõpetamist.

##### Rasedus

Kirjandusest pärinevate andmete alusel ei ole teatatud piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini teratogeensetest toimetest loomkatsete käigus. Sellegipoolest, ei ole selle ohutust rasedatel ja imetavatel naistel tõestatud.

Nagu teisedki MSPVA-d inhibeerib piroksikaam prostaglandiinide sünteesi ja vabastab seda tsüklooksügenaasi pöörduval inhibeerimisel- ravimi manustamisel raseduse hilises staadiumis on loomkatsete käigus toimet seostatud düstokia ja hilinenud sünnitegevuse suurenenud juhtude arvuga. Võttes arvesse MSPVA-de teadaolevaid toimeid loote kardiovaskulaarsüsteemile (arterioosjuha sulgumise risk), on kasutamine kolmandal trimestril vastunäidustatud.

MSPVA-sid ei tohi kasutada raseduse kahe esimese trimestri jooksul või sünnituse ajal, välja arvatud juhul kui võimalik kasu patsiendile kaalub üles võimaliku riski lootele.

##### Imetamine

Andmed viitavad, et piroksikaami kontsentratsioon rinnapiimas on 1...3% ema veres olevast kogusest. 52 päevase ravi jooksul ei ole täheldatud selle akumulierumist rinnapiimas. Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini manustamine imetavatele emadele ei ole soovitatav, kuna kliinilist ohutust vastundinutel ei ole tõestatud.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriin võib muuta tähelepanuvõimet sellisel määral, et võib mõjutada autojuhtimist või kiiret reageerimist nõudvate toimingute (näiteks masinate käsitlemine) tegemist. Piroksikaami manustamisega seoses on teatatud silmade turses, ähmasest nägemisest ja silmaärritusest, tuleb patsiente enne nende tegevuste teostamist hoiatada; kuigi rutiinsed oftalmoloogilised uuringud ei ole näidanud muutusi silmas, tuleb selliste sümptomite tekkimisel teostada vastavad uuringud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide klassi ja sageduse järgi. Sagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  ja  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  ja  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteem</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Sagedus</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Sage
	Aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Allergiline reaktsioon, anafülaksia	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus, hüperglükeemia	Sage
	Hüpoglükeemia	Aeg-ajalt
	Vedelikupeetus	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, ebatavalised unenäod, hallutsinatsioonid, unetus, segasusseisund, tujumuutused, närvilisus	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu, unisus	Sage
	Paresteesia	Teadmata
Silma kahjustused	Ähmane nägemine	Aeg-ajalt
	Silmaärritus	Teadmata
	Turses silmad	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo, tinnitus	Sage
	Kuulmise halvenemine	Teadmata
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon, vaskuliit	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe, bronhospasm, epitaksia	Teadmata
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, valu epigastriumis või kõhuvalu, kõhupuhitus, iiveldus, oksendamine, seedehäire	Sage
	Stomatiit	Aeg-ajalt
	Gastriit, seedetrakti verejooks, seedetrakti perforatsioon, veriroe, veriokse, peptiline haavand, pankreatiit, suukuivus	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Ikterus, hepatiit	Teadmata
Naha ja nahaaluskoehäired	Lööve, sügelus	Sage
	Rasked naha kõrvaltoimed: on teatatud Stevens-Johnson'i sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (vt lõik 4.4).	Väga harv
	Alopeetsia, angioödem, eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, onühholüüs, valgustundlikkuse reaktsioon, urtikaaria, vesikulobuloosne lööve, mittetrombotsütopeeniline purpur, fikseeritud ravimlööve (vt lõik 4.4)	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Interstitsiaalne nefriit, renaalne	Harv

	papillaarne nekroos, nefrootiline sündroom, neerupuudulikkus	
	Glomerulonefriit	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse	Sage
	Halb enesetunne	Teadmata
Uuringud	Suurenenud transaminaaside tase, kaalutõus	Sage
	Kaalulangus, alkaalse fosfataasi taseme tõus, positiivne antinukleaarne antikeha, hemoglobiini langus, hematokriti langus	Teadmata

Seoses MSPVA raviga on teatatud tursest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest. Selle tõttu tuleb pidada silmas, et see võib soodustada kongestiivse südamepuudulikkuse teket eakatel või südamefunktsioonihäirega patsientidel.

Kliinilised ja epidemioloogilised andmed viitavad, et mõnede MSPVA-de kasutamist (eriti suurtes annustes ja pikaajalise ravi jooksul) võib seostada arteriaalsete trombootiliste juhtude vähese suurenenud riskiga (nt müokardiinfarkt või insult) (vt lõik 4.2).

#### 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](http://www.raviamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Piroksikaami üleannustamise korral on näidustatud toetav ja sümptomaatiline ravi; aktiivsõe suukaudne manustamine võib vähendada piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini manustamist. Kuigi uuringud puuduvad, ei ole hemodialüüs tõenäoliselt piroksikaami eritumise suurendamisel kasulik, kuna ravim seondub tugevalt plasmavalkudega.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

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

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriin on piroksikaami ja  $\beta$ -tsüklodekstriini kompleks (piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriin). Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriin on amorfne tahke molekulaarne dispersion, millel on hästi defineeritud stöhhiomeetriline määr 1:2,5. See on hüdrofiilne kompleks, mis on kiiresti märguv ja see lahustub kiiresti (100% 10 minuti jooksul), samas kui puhas piroksikaam lahustub väga aeglaselt. Võrreldes puhta piroksikaamiga, võimaldab see toimeaine kiiremat imendumist ning võimaldab kiiremini saavutada analgeetilise toime (vt farmakokineetika).

Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini valuvaigistavat toimet hinnati modifitseeritud Siegmund'i meetodil (fenüülkinolooni indutseeritud) hiirel; kompleksi maksimaalset toimet (99% maks. inhibitsioon) täheldati 5 minutit pärast suukaudset manustamist, samas kui vastav väärtus puhta piroksikaami puhul oli 78%. Mõlema ravimi aktiivsus oli püsiv 2 tunni jooksul pärast manustamist.

Sarnased tulemused põletikuvastase aktiivsuse määramisel saadi kasutades Winter'i meetodit (karrageen-indutseeritud turse roti jäsemetes). Ühe tunni jooksul pärast manustamist inhibeeris

piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriin karrageen-indutseeritud turset oluliselt suuremal määral kui piroksikaam: piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini puhul oli see 58% ja piroksikaami puhul 39%.

Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini terapeutiline indeks on 2,65 korda suurem võrreldes piroksikaamiga; rektaalselt manustatava piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini terapeutiline indeks on 2,31 korda suurem võrreldes piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini manustamisega suukaudselt.

Kolme topeltpimeda kontrollitud uuringu käigus vabatahtlikel leidis kinnitust piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini paranenud seedetrakti taluvus, vere esinemist roojas hinnata  $^{51}\text{Cr}$  märgistusega punaserakulise tehnikaga. Kõikide nende uuringute kestus oli vähemalt 28 päeva. Kaks uuringut näitasid olulist erinevust vere esinemises roojas pärast 4-nädalast uuringuperioodi võrreldes piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini piroksikaamiga, ka kolmas uuring näitas analoogset trendi.

Lisauuringus hinnati endoskoopiliselt piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini, puhast piroksikaami, indometatsiini ja platseebot 14-päevase perioodi jooksul; samuti hinnati võimalikke erinevusi mao limaskestas. Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriin põhjustas vähem toimeid võrreldes piroksikaami või indometatsiiniga, seega esines positiivne korrelatsioon magu kaitsvate ravimite ja endoskoopiliste väärtuse vahel.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast manustamist lagunes piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini kompleks kiiresti, nii et saavutati dünaamiline tasakaal vaba ja kompleksis oleva piroksikaami vahel, mis oli tugevalt nihkunud vaba piroksikaami poole. Piroksikaami lipofiilne omadus imendumisel ja ravimi tugev seondumine plasmavalkudega soodustab  $\beta$ -tsüklodekstriini toimimist kandeainena, mis viib piroksikaami seedetrakti lipofiilsetesse manustamiskohtadesse. Kompleks laguneb ning imendub vaid piroksikaam, kuid mitte  $\beta$ -tsüklodekstriin ega kogu kompleks. Suukaudset manustamist imendus ainult toimeaine (piroksikaam) ja mitte kogu kompleks.

*In vivo* uuringud näitavad, et moodustades piroksikaami kompleksi  $\beta$ -tsüklodekstriiniga, mõjutab see piroksikaami imendumisprofiili, kuid ei mõjuta jaotumist, metabolismi ega eritumist.

Piroksikaami imendumine piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini kompleksist on kiirem kui puhtast piroksikaamist, seega on maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg palju lühem, kliiniliselt avaldub see kiiremas analgeetilise toime avaldumises pärast ühekordset või korduvat annust. Uuringud tervetel vabatahtlikel on näidanud, et pärast suukaudset ühekordset võrdsete annust manustamist (20 mg piroksikaami), oli imendumine piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini kompleksist 2 korda kiirem võrreldes puhta ainega.

Piroksikaami maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini kasutamisel 30...60 minuti jooksul ja see oli suurem võrreldes puhta piroksikaamiga saadud kahe tunniga. Piroksikaami kompleks  $\beta$ -tsüklodekstriiniga ei mõjuta eliminatsiooni kineetikat, seega eliminatsiooni ja poolväärtusaja konstant piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriinil on võrdsed.

Ravimi peamise metaboliidi (5'-OH P) eritumine uriiniga 120 tunni jooksul on ligikaudu 10% nii piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini kui piroksikaami puhul.

$\beta$ -tsüklodekstriini imendumist kompleksist ei ole meetodi tundlikkuse alusel (1 mikrogrammi/ml) võimalik pärast manustamist määrata ei verest ega uriinist.  $\beta$ -tsüklodekstriin metaboliseeritakse käärsooles soole mikrofloora abil lineaarseteks dekstriinideks, maltoosiks ja glükoosiks.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini akuutset suukaudset toksilisust manustades koos kunstliku toiduga hinnati rottidel, hiirtel, küülikutel ja merisigadel (rotid- LD50 298 mg/kg M ja 162 mg/kg F; hiired- LD50 167 mg/kg M ja 149 mg/kg F; küülikud LD50 232 mg/kg M ja merisead LD50 270 mg/kg (M+F)).



Korduv päevane manustamine 26 nädala jooksul näitas, et piroksikaam- $\beta$ -tsüklodekstriini toksikoloogilised toimed (mao- ja neerutoksilisus suurtes annustes) olid sarnased piroksikaamiga. *In vitro* (Ames'i test Salmonella typhimuriumiga, geenimutatsioon CH-V79 rakkudes, mitteplaaniline DNA süntees inimese diplomid-rakkudes ja kromosoomi hälbed hiina hampstrite munasarjarakkudes) ja *in vivo* (mikronukleaarne test hiirtel) ei leitud mingeid tõendeid mutageense või kartsinogeense toime kohta.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sorbitool, tsitrusvilja maitseaine, aspartaam, veevaba kolloidne ränidioksiid.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

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**

LDPE paberist kotikesed. Kotikesel on keskel lõikejoon, mis võimaldab manustada pool annust. Karbis on 20 kaheosalist kotikest.

### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,  
Gonzagagasse 16/16,  
1010 Vienna,  
Austria

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

313900

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 14.06.2000

Viimase müügiloa väljastamise kuupäev: 28.03.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2021