

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flamexin, 191,2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 191,2 mg piroksyjamu z β -cyklodekstryną (*Piroxicamum β -cyclodextrinum*), co odpowiada 20 mg piroksyjamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki w kształcie heksagonalnym z rowkiem dzielącym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Piroksyjam jest wskazany w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Ze względu na profil bezpieczeństwa piroksyjamu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4) nie jest on lekiem pierwszego rzutu w przypadku wskazań do stosowania leków z grupy NLPZ.

Decyzja o zaleceniu stosowania piroksyjamu powinna opierać się na ocenie sumarycznego ryzyka u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie leczenia piroksyjamem powinno być zlecane przez lekarzy z doświadczeniem w ocenie diagnostycznej i leczeniu pacjentów z zapalnymi lub zwyrodnieniowymi chorobami reumatycznymi.

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 20 mg.

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów. Korzyści z leczenia i jego tolerancja powinny być zweryfikowane w ciągu 14 dni. Jeżeli kontynuacja leczenia zostanie uznana za konieczną, należy dokonywać częstej weryfikacji jego zasadności. Ponieważ udowodniono związek stosowania piroksyjamu ze zwiększonym ryzykiem powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć potrzebę podawania preparatu w skojarzeniu z lekami chroniącymi błonę śluzową żołądka (np. z mizoprostolem lub z inhibitorami pompy protonowej), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Dawkowanie, sposób podawania i wskazania u dzieci nie zostały ustalone.

U pacjentów w podeszłym wieku należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Flamexin. Pacjenci z tej grupy wiekowej mogą wymagać podania mniejszych dawek. Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4.).

Sposób użycia:

Flamexin w postaci tabletek należy przyjmować doustnie w czasie posiłku. Aby podzielić tabletkę, należy ją położyć na płaskiej powierzchni, linią podziału do góry, a następnie należy nacisnąć ją delikatnie kciukiem, przełamując na dwie równe części.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego czynna lub w wywiadzie.
- Choroby przewodu pokarmowego ze zwiększonym ryzykiem krwawień, takie jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego–Crohna, nowotwory przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie.
- Pacjenci z czynnym owrzodzeniem przewodu pokarmowego, chorobą zapalną przewodu pokarmowego lub krwawieniem z przewodu pokarmowego.
- Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, niestrawnością, ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca, wysokim nadciśnieniem tętniczym krwi, ze skazą krwotoczną lub zaburzeniami krzepnięcia.
- Jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami COX-2 i z kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwbólowych
- Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwzakrzepowymi
- Ciężkie reakcje alergiczne na produkt leczniczy w wywiadzie, szczególnie reakcje skórne takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella) .
- Przebyta reakcja skórna (niezależnie od stopnia ciężkości) na piroksykam, inne leki z grupy NLPZ i pozostałe leki.
- Stwierdzenie lub podejrzenie istniejącej ciąży, okres karmienia piersią oraz u dzieci (patrz punkt 4.6).

Istnieje potencjalna możliwość nadwrażliwości krzyżowej kwasu acetylosalicylowego i innych leków z grupy NLPZ. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany przez pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ są przyczyną wywołania astmy, nieżyty nosa, polipów nosa, obrzęku naczynio-ruchowego, pokrzywki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów. Należy okresowo weryfikować korzyści kliniczne z leczenia i jego tolerancję. Preparat należy natychmiast odstawić, w przypadku wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej lub istotnych działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ryzyko owrzodzeń, krwawień i perforacji przewodu pokarmowego.

Leki grupy NLPZ, w tym piroksydam, mogą powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, w tym krwawienia, owrzodzenia i perforację ściany żołądka, jelita cienkiego lub jelita grubego, które mogą prowadzić do zgonu. Te ciężkie działania niepożądane u pacjentów leczonych preparatami z grupy NLPZ mogą pojawić się w każdym czasie i są lub nie są poprzedzone objawami zwiastującymi. Zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe stosowanie leków z grupy NLPZ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego. Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie piroksydamu może się wiązać z wysokim ryzykiem ciężkiej toksyczności względem układu pokarmowego, w porównaniu z innymi lekami z grupy NLPZ.

Pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego należy leczyć z zastosowaniem piroksydamu wyłącznie po starannym rozważeniu wskazań i przeciwwskazań (patrz punkt 4.3 i punkty poniżej).

Należy rozważyć potrzebę stosowania terapii skojarzonej z lekami chroniącymi błonę śluzową żołądka (np. z mizoprostolem lub z inhibitorami pompy protonowej) (patrz punkt 4.2).

Ciężkie powikłania dotyczące przewodu pokarmowego

Identyfikacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka

Ryzyko rozwoju ciężkich powikłań dotyczących układu pokarmowego zwiększa się z wiekiem. Wysokie ryzyko występuje u pacjentów w wieku powyżej 70 lat. Należy unikać podawania produktu leczniczego pacjentom w wieku powyżej 80 lat.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie doustne kortykosteroidy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub leki hamujące agregację płytek, takie jak kwas acetylosalicylowy w niskiej dawce, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich powikłań dotyczących przewodu pokarmowego (patrz niżej i patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć stosowanie piroksydamu w skojarzeniu z lekami o działaniu osłaniającym błonę śluzową żołądka (np. z misoprostolem lub z inhibitorami pompy protonowej).

Pacjenci i lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na potencjalne objawy podmiotowe i przedmiotowe owrzodzeń i (lub) krwawień w obrębie przewodu pokarmowego w trakcie leczenia piroksydamem. Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich nowych lub innych niż zwykle objawów brzusznych występujących w trakcie leczenia. W przypadku podejrzenia wystąpienia powikłania dotyczącego przewodu pokarmowego w trakcie leczenia należy natychmiast odstawić piroksydam i rozważyć przeprowadzenie dodatkowej oceny klinicznej oraz włączenie dodatkowego leczenia.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania piroksydamu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni produktem leczniczym Flamexin bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Wpływ na nerki

Leki z grupy NLPZ hamują w nerkach syntezę prostaglandyny, która wspomaga utrzymywanie perfuzji nerek u pacjentów ze zmniejszonym przepływem krwi przez nerki oraz zmniejszoną objętością krwi krążącej. U tych pacjentów podawanie leku z grupy NLPZ może powodować jawną dekompensację czynności nerek, która po odstawieniu leku z grupy NLPZ zazwyczaj przemija i następuje powrót do stanu sprzed leczenia. Do grupy najwyższego ryzyka wystąpienia takiej reakcji należą pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby, zespołem nerczycowym oraz klinicznie jawną chorobą nerek. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani podczas podawania leków z grupy NLPZ.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia piroksykiem u pacjentów ze znacznym odwodnieniem. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami nerek (patrz punkt 4.3).

Reakcje skórne

Zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne, związane ze stosowaniem leku Flamexin, takie jak zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz dokładnie obserwować w kierunku wystąpienia reakcji skórnych. Największe ryzyko zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka zachodzi w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Jeśli wystąpią objawy i oznaki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (np. nasilająca się wysypka, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy przerwać stosowanie produktu Flamexin.

Najlepsze wyniki w opianowaniu zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka można uzyskać dzięki wczesnemu rozpoznaniu objawów i natychmiastowemu przerwaniu stosowania podejrzanego produktu. Wczesne odstawienie produktu wiąże się z lepszym rokowaniem.

Jeśli w związku ze stosowaniem leku Flamexin, u pacjenta rozwinie się zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pacjent ten nie może ponownie stosować produktu Flamexin.

Wpływ na oczy

Ze względu na zgłaszane działania niepożądane dotyczące oka związane ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia widzenia podczas leczenia lekiem piroksykiem, zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego.

Inne:

Piroksykiem, podobnie jak inne NLPZ, zmniejsza agregację płytek oraz wydłuża czas krwawienia, co należy uwzględnić podczas wykonywania badań krwi oraz u chorych jednocześnie leczonych inhibitorami agregacji płytek.

Zaleca się częste monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą oraz czasu protrombinowego u osób leczonych jednocześnie pochodnymi dikumaryny o działaniu przeciwkrzepliwym.

Ze względu na wpływ produktu leczniczego na metabolizm kwasu arachidonowego, Flamexin może wywoływać napadowy skurcz oskrzeli, a także wstrząs i inne odczyny alergiczne u pacjentów z astmą lub skłonnościami do tego typu reakcji.

Stosowanie piroksyjamu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania piroksyjamu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ jednocześnie z innymi lekami, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzeń układu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego lub zaburzenia czynności nerek.

Piroksyjam w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego może wypierać inne leki z tego wiązania. W przypadku podawania piroksyjamu pacjentom przyjmującym leki silnie wiążące się z białkami osocza, lekarz powinien dokładnie monitorować pacjentów, aby w razie potrzeby zmienić dawkowanie.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania piroksyjamu z następującymi lekami:

Kwas acetylosalicylowy, pozostałe leki z grupy NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, należy unikać stosowania piroksyjamu jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z innymi postaciami piroksyjamu, ponieważ brak jest wystarczających danych, które wykazywałyby, że stosowanie takiej terapii skojarzonej wiąże się z większą poprawą niż poprawa uzyskana po podawaniu piroksyjamu w monoterapii; co więcej, występuje wówczas zwiększona możliwość pojawienia się działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Badania u ludzi wykazały, że jednoczesne stosowanie piroksyjamu i kwasu acetylosalicylowego prowadziło do obniżenia stężenia piroksyjamu w osoczu do około 80% oczekiwanej wartości.

Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko powstawania owrzodzeń w przewodzie pokarmowym i (lub) krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe: leki z grupy NLPZ, w tym piroksyjam, mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna. Dlatego należy unikać stosowania piroksyjamu jednocześnie z lekiem przeciwzakrzepowym, np. z warfaryną (patrz punkt 4.3).

Leki hamujące działanie płytek krwi, i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki neutralizujące sok żołądkowy: Jednoczesne podawanie leków neutralizujących sok żołądkowy nie ma wpływu na stężenie piroksyjamu w osoczu.

Leki przeciwnadciśnieniowe, w tym leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensy (ACE), oraz antagoniści receptora angiotensyny II (AIIA): Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać skuteczność diuretyków oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np.: pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub leków z grupy AIIA z inhibitorem cyklooksygenazy może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, w tym do powstania ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia powyższych interakcji u pacjentów stosujących piroksyjam jednocześnie z diuretykiem, inhibitorem ACE lub lekiem z grupy AIIA. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci

powinni być odpowiednio nawodnieni. Na początku leczenia skojarzonego, a następnie okresowo, należy oceniać potrzebę monitorowania czynności nerek.

Glikozydy nasercowe (digoksyna i digitoksyna): Leki z grupy NLPZ mogą powodować zwiększenie niewydolności serca, zmniejszenie przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz zwiększenie stężenia glikozydów w osoczu. Jednoczesne podawanie digoksyny lub digitoksyny nie ma wpływu na stężenie piroksykanu ani żadnego z tych leków w osoczu.

Cyklosporyna: zwiększone ryzyko wystąpienia objawów nefrotoksycznych.

Lit: Leki z grupy NLPZ, w tym piroksykan, powodują zwiększenie stężenia litu w osoczu w stanie stacjonarnym. Zaleca się monitorowanie stężenia litu na początku leczenia, podczas zmian dawkowania oraz po odstawieniu piroksykanu.

Metotreksat: Zmniejszone wydalenie metotreksatu.

Takrolimus: W przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ z takrolimusem możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów nefrotoksycznych.

Cymetydyna: nieznacznie zwiększa wchłanianie piroksykanu.

Alkohol: zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Leki zawierające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: równoczesne stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Digoksyna: Piroksykan zwiększa stężenie digoksyny we krwi.

Antybiotyki chinolowe: Nie zaleca się jednoczesnego podawania piroksykanu i chinolonów.

Domaciczne wkładki antykoncepcyjne: piroksykan może zmniejszać skuteczność działania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie piroksykanu jest przeciwwskazane w przypadku stwierdzonej ciąży lub podejrzenia jej zaistnienia, a także w okresie karmienia piersią.

Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyn przez piroksykan może mieć niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodkowo-płodowy. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia poronień, wrodzonych wad serca i wytrzewienia wrodzonego po stosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn w pierwszych okresach ciąży. Niemniej jednak, absolutne ryzyko wystąpienia wad wrodzonych serca zwiększyło się od mniej niż 1 % do około 1,5 %, Stwierdzono, że ryzyko to zależy od dawki oraz czasu leczenia. U zwierząt wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie poronień przed i po zagnieżdżeniu się jaja w macicy, a także zwiększenie śmiertelności zarodka lub płodu.

Ponadto, u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w czasie organogenezy, odnotowano zwiększoną liczbę przypadków wystąpienia różnych wad wrodzonych, w tym serca, W III trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenie czynności nerek, które może prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem;

a w końcowym okresie ciąży zarówno płód, jak i matkę na:

- wydłużenie czasu krwawienia i działanie hamujące agregację płytek, które może także wystąpić przy stosowaniu małych dawek,
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnieniem lub wydłużeniem akcji porodowej.

Laktacja

Obecność piroksyjamu w mleku kobiet karmiących piersią została zbadana na początku leczenia i po leczeniu długotrwałym (52 dni). Piroksyjam przenika do mleka kobiet karmiących piersią w stężeniu stanowiącym od około 1% do 3% stężenia w osoczu matki. Nie zaobserwowano kumulowania się piroksyjamu w mleku, odpowiadające kumulowaniu się leku podczas leczenia w osoczu matki. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania piroksyjamu u kobiet karmiących piersią, dlatego nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy może mieć wpływ na zahamowanie odruchów, dlatego zaleca się ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających szybkiego refleksu: prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie urządzeń mechanicznych będących w ruchu.

Przed podaniem produktu leczniczego pacjenci powinni być ostrzeżeni, że mogą pojawić się u nich objawy takie jak: obrzęk powiek, zaburzenia widzenia czy podrażnienie spojówek, a w przypadku pojawienia się wyżej wymienionych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

4.8 Działania niepożądane

Piroksyjam jest na ogół dobrze tolerowany. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą działania dotyczące przewodu pokarmowego.

Flamexin jest lekiem lepiej tolerowanym przez przewód pokarmowy niż leki zawierające czysty piroksyjam ze względu na mniejszą trwałość substancji czynnej (piroksyjamu z beta-cyklodekstryną) w przewodzie pokarmowym, co zmniejsza ryzyko jego podrażnienia na skutek bezpośredniego kontaktu z błoną śluzową.

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane, które mogą być związane ze stosowaniem produktu leczniczego Flamexin zgodnie z następującą skalą częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: anafilaksja choroba posurowicza.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: jadłowstręt

Rzadko: hiperglikemia hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: depresja, zaburzenia snu, omamy, bezsenność, dezorientacja, zmiany nastroju, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zawroty głowy, ból głowy, parastezje, senność, zawroty głowy spowodowane zaburzeniem błędniaka.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: Niewyraźne widzenie, podrażnienia oka, opuchnięte powieki.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: Zaburzenie słuchu, szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: Kołatanie serca, zawał serca, udar, nadciśnienie krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Skurcz oskrzeli, duszność, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często : zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej żołądka (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohn'a), nudności, wymioty, zaparcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wzdęcia, biegunka, ból brzucha, oraz niestrawność, krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym wymioty krwawe i smoliste stolce) związane ze stosowaniem piroksydamu.

Rzadko: perforacje i owrzodzenia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby zakończone zgonem, żółtaczką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: łysienie, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, skazy niemałopłytkowe (plamica Henocha-Schoenleina), oddzielanie się paznokcia od łożyska, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka skórna, pokrzywka, zmiany pęcherzowe,

ciężkie skórne reakcje niepożądane: odnotowano wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (patrz punkt 4.4) .

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: śródmiąższowe : zapalenie nerek, zapalenie kłębuszków nerkowych, martwicę brodawek nerkowych oraz zespół nerczycowy.

Badania diagnostyczne:

Niezbyt często: dodatnie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odwracalne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego) oraz kreatyniny we krwi, zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz zmniejszenie hematokrytu niezwiązane z krwawieniem z przewodu pokarmowego.

Rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy, zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Do najczęstszych objawów należą bóle i zawroty głowy, senność i omdlenia.

Leczenie:

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe.

Mimo, że nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań, hemodializa prawdopodobnie nie przyspiesza eliminacji piroksydamu, ponieważ produkt leczniczy silnie wiąże się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne
Kod ATC: M 01 AC 01.

Piroksydam, należący do klasy benzotiazyn, jest pierwszym lekiem z grupy oksydamów należących do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Piroksydam wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, podobne do innych leków z grupy NLPZ. Badania na zwierzętach wykazały, że piroksydam wpływa na migrację komórek do miejsc zapalenia. Podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, piroksydam wpływa na syntezę prostaglandyn poprzez hamowanie cyklooksygenazy. Piroksydam, w przeciwieństwie do indometacyny, jest odwracalnym inhibitorem syntezy prostaglandyn. W badaniu z udziałem 9 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, piroksydam (w dawce 20 mg/dobę przez 15 dni) znacząco zmniejszał polimorfonuklearną aktywność komórek (PMN), produkcję anionów nadtlenkowych we krwi obwodowej i płynie maziowym. Zmiana aktywności polimorfonuklearnej komórek może być przypisana działaniu przeciwzapalnemu piroksydamu. Flamexin jest postacią piroksydamu, w której substancja czynna istnieje w kompleksie z β -cyklodekstryną.

β -cyklodekstryna jest cyklicznym oligosacharydem, uzyskiwanym w procesie enzymatycznej hydrolizy skrobi. Dzięki swej szczególnej budowie chemicznej β -cyklodekstryna tworzy kompleksy inkluzyjne (enkapsulacja cząsteczki) z różnymi lekami, poprawiając w ten sposób ich właściwości, takie jak: rozpuszczalność, stabilność i biodostępność.

Piroksydam z β -cyklodekstryną bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie, co powoduje, że po doustnym podaniu wchłania się on szybciej niż wolny piroksydam.

Lepsza rozpuszczalność wpływa na zwiększenie stężenia piroksydamu w osoczu oraz krótszy czas, w którym osiągnięta jest jego wartość maksymalna, co z klinicznego punktu widzenia manifestuje się poprzez szybsze i zwiększone działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne. Okres półtrwania piroksydamu z β -cyklodekstryną w produkcie leczniczym Flamexin jest taki sam jak wolnego piroksydamu, co pozwala na stosowanie produktu w dawce 1 raz na dobę. Dzięki swoim właściwościom farmakodynamicznym i farmakokinetycznym Flamexin jest odpowiedni w leczeniu ciężkich chorób o podłożu reumatycznym i (lub) zapalnym, które w znaczny sposób wpływają na ogólny stan i aktywność organizmu, i w przypadku których konieczne jest uzyskanie szybkiego działania terapeutycznego.

U szczurów w teście obrzęku łapy indukowanego karageniną, Flamexin wykazywał szybsze działanie przeciwzapalne niż zwykły piroksydam; Flamexin wykazywał 2 do 3 razy większe działanie przeciwzapalne w ciągu pierwszych godzin po podaniu doustnym niż zwykły piroksydam.

Przeciwbólowe działanie produktu leczniczego było oceniane u myszy, u których indukowano ból po doustnym podaniu fenylochinuonu. Po 5 minutach od podania produktu leczniczego Flamexin osiągnięto 99% maksymalnego działania przeciwbólowego, natomiast w przypadku wolnego piroksydamu, po 5 minutach od jego podania osiągnięto 78% maksymalnego działania przeciwbólowego. Działanie przeciwbólowe obydwu produktów utrzymywało się na stałym poziomie podczas następnych dwóch godzin.

Terapeutyczny indeks wartości dla produktu leczniczego Flamexin i piroksydamu był liczony na podstawie porównania ich przeciwzapalnego działania ocenionego u szczurów w teście obrzęku

łapy indukowanego karageniną i ich działania drażniącego na żołądek obserwowanego u zwierząt tych samych gatunków.

Terapeutyczny indeks dla produktu leczniczego Flamexin po podaniu doustnym okazał się 2,65 razy większy niż dla piroksydamu podanego doustnie.

Zwiększona tolerancja produktu leczniczego Flamexin przez przewód pokarmowy została potwierdzona u ludzi w trzech badaniach z użyciem podwójnie ślepej próby, w których obecność krwi w stolcu oznaczono przy użyciu znakowanych ^{51}Cr erytrocytów. Czas leczenia wynosił 28 dni. W dwóch badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego Flamexin, wykazano znacząco mniejszą obecność krwi w stolcu pod koniec 4-tego tygodnia badania, podobną tendencję zaobserwowano również w trzecim badaniu.

W dalszych badaniach dokonano porównania toksycznego działania na żołądek wolnego piroksydamu, indometacyny i placebo w stosunku do produktu leczniczego Flamexin po 14 dniowym podawaniu. Podczas badania oznaczono potencjał w błonie śluzowej żołądka (GPD_{max} – Gastric Potential Differences). Stwierdzono, że kompleks piroksydam z β -cyklodekstryną ma mniejszy wpływ na ten parametr niż piroksydam i indometacyna oraz wykazano dodatnią korelację pomiędzy GPD_{max} , a wynikami endoskopii przewodu pokarmowego.

Wnioskując, produkt leczniczy Flamexin wykazywał bardziej korzystny stosunek farmakodynamicznej aktywności do toksycznego działania na żołądek niż wolny piroksydam.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu kompleksu piroksydam z β -cyklodekstryną wchłanianiu ulega jedynie substancja czynna (piroksydam) nie zaś cały kompleks.

Badania przeprowadzone na ochotnikach wykazały, że po podaniu doustnym równoważnych dawek (odpowiadających 20 mg piroksydamu), maksymalne stężenie w surowicy osiągnięte jest znacznie wcześniej w przypadku produktu leczniczego Flamexin (po 30-60 minutach) w porównaniu do średnio 2 godzin w przypadku zwykłego piroksydamu.

Współczynniki eliminacji, K_{el} i okresu półtrwania nie różnią się od współczynników dla zwykłego piroksydamu, gdyż kompleks z β -cyklodekstryną wpływa jedynie na kinetykę wchłaniania, a nie wydalania.

Substancja czynna ulega wydaleniu z moczem po 72 godzinach, zarówno w przypadku produktu leczniczego Flamexin jak i innych produktów leczniczych zawierających zwykły piroksydam i stanowi około 10% podanej dawki.

Po podaniu doustnym kompleksu piroksydam z β -cyklodekstryną, β -cyklodekstryna nie została wykryta w surowicy krwi ani w moczu. β -cyklodekstryna jest metabolizowana w okrężnicy przez florę bakteryjną do maltozy i glukozy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności przewlekłej, genotoksyczności, potencjalnej rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję, wykazano, że nie istnieje szczególne ryzyko dla człowieka.

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, piroksydam także zwiększa ryzyko wystąpienia dystocji i opóźnienia akcji porodowej u zwierząt, jeśli jest podawany w czasie ciąży. Podawanie ciężarnym szczurom leków z grupy NLPZ może

powodować przedwczesne zamykanie przewodu tętniczego u płodu. Ponadto, w ostatnim trymestrze ciąży zwiększa się toksyczny wpływ na żołądek i dwunastnicę.

Badania przedkliniczne wykazały, że podawanie dawki maksymalnej przekraczającej 60-cio krotnie dawkę przeznaczoną dla człowieka, powoduje działania niepożądane takie, jak uszkodzenia żołądka i jelit oraz martwica brodawek nerkowych. Ze względu na to, że taka ekspozycja na piroksykam znacznie przewyższa maksymalną dawkę stosowaną u człowieka, z tego względu możliwość wystąpienia takich działań u człowieka jest nieznaczną, jeśli lek stosuje się zgodnie z jego klinicznym przeznaczeniem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, krospowidon, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, skrobia żelowana, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium/PVDC w tekturowym pudełku, zawierające po 10 tabletek. Wielkość opakowania: 10 lub 20 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych zaleceń.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,
Gonzagagasse 16/16, 1010 - Wiedeń, Austria

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9222

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.02.2002 r. – dla Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A.

11.12.2006 r./17.01.2007 r. /22.12.2008 – dla Torrex Chiesi Polska Sp. z o.o.

27.07.2011 r. – dla Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO