

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PIROXICAM JELFA, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera:
substancję czynną: piroksydam (*Piroxicamum*) 10 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Przełom tabletki biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Piroksydam jest wskazany w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Ze względu na profil bezpieczeństwa piroksydamu (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 piroksydamu powinna opierać się na ocenie sumarycznego ryzyka u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie leczenia piroksydamem 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 piroksydamu 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.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4.).

Sposób użycia:

Piroxicam Jelfa w postaci tabletek należy przyjmować doustnie w czasie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- 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 wrzodzące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego –Crohna, nowotwory przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie.
- Pacjenci z czynnym owrzodzeniem przewodu pokarmowego, zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego lub krwawieniem z przewodu pokarmowego.
- 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 lek w wywiadzie, szczególnie reakcje skórne takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).
- Nadwrażliwość na substancję czynną, lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego, przebyta reakcja skórna (niezależnie od stopnia ciężkości) na piroksydam, inne leki z grupy NLPZ i pozostałe leki.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Ciężka niewydolność serca.
- Pacjenci z skazą krwotoczną lub zaburzeniami krzepnięcia.
- Ciąża (trzeci trymestr) i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6.).
- Nie stosować u dzieci.

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.

Stosowanie piroksydamu 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 piroksydamu.

Piroksydam może zwiększać stężenie glukozy we krwi. Z tego względu zaleca się regularną kontrolę stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

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 leku pacjentom w wieku powyżej 80 lat.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie doustne kortykosteroidy, selektywne inhibitory wychwyty 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 piroksykanu 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 piroksykanem. 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 piroksykan 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 długotrwale 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 piroksykanu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni produktem leczniczym Piroxicam Jelfa bardzo rozważnie. Podobną rozważyć 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 dekompresję 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 piroksykanem u pacjentów ze znacznym odwodnieniem. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami nerek (patrz punkt 4.3.).

Reakcje skórne

Bardzo rzadko zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne, związane ze stosowaniem piroksykanu, niektóre zakończone zgonem, w tym: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.8). Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że piroksykan może się wiązać z większym ryzykiem ciężkich reakcji skórnych niż inne, nieoksykamowe leki z grupy NLPZ. Pacjenta należy poinformować o oznakach i objawach oraz ściśle

kontrolować czy występują u niego reakcje skórne. Pacjenci są narażeni na najwyższe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka w pierwszych tygodniach leczenia, przy czym w większości przypadków reakcje te pojawiają się w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Piroksydam należy odstawić w momencie wystąpienia oznak lub objawów zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (np. postępującej wysypki skórnej, często z pęcherzami lub uszkodzeniami błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości. Najlepsze rezultaty leczenia zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka osiąga się dzięki wczesnej diagnozie i natychmiastowemu zaprzestaniu stosowania podejrzanego o powodowanie takich działań niepożądanych produktu leczniczego. Wczesne odstawienie wiąże się z lepszą prognozą. Jeśli u pacjenta wystąpił zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka po zastosowaniu piroksydamu, nie wolno wznawiać stosowania piroksydamu w żadnym czasie.

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 piroksydam, zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania piroksydamu z następującymi lekami:

Kwas acetylosalicylowy, pozostałe leki z grupy NLPZ

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

Leki przeciwzakrzepowe

Leki z grupy NLPZ, w tym piroksydam, mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (acenokumarol). Dlatego należy unikać stosowania piroksydamu jednocześnie z lekiem przeciwzakrzepowym, np. z warfaryną (acenokumarelem) (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 piroksydamu w osoczu.

Leki przeciwnadciśnieniowe, w tym leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (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 cyklooksigenazy może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, w tym do powstania ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna.

Należy uwzględnić możliwości wystąpienia powyższych interakcji u pacjentów stosujących piroksydam 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 piroksydamu ani żadnego z tych leków w osoczu.

Kortykosteroidy

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

Cyklosporyna

Zwiększone ryzyko wystąpienia objawów działania nefrotoksycznego.

Lit i inne leki wiążące się z białkami osocza

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

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

Metotreksat

Zmniejszone wydalanie metotreksatu.

Takrolimus

W przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ z takrolimusem możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów działania nefrotoksycznego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, jednak ze względu na to, że nie ustalono bezpieczeństwa stosowania piroksydamu u kobiet w ciąży, o ile to możliwe, stosowanie piroksydamu podczas ciąży nie jest zalecane.

Piroksydam hamuje syntezę i uwalnianie prostaglandyny poprzez odwracalne hamowanie enzymu cyklooksygenazy. Powyższe działanie, podobnie jak w przypadku pozostałych leków NLPZ, było związane ze zwiększoną częstością występowania trudnych (dystocja szyjki) oraz opóźnionych porodów u ciężarnych zwierząt, u których kontynuowano podawanie leku do okresu zaawansowanej ciąży.

Leki z grupy NLPZ mogą również powodować przedwczesne zamykanie przewodu tętniczego u noworodków, dlatego nie należy ich stosować w trzecim trymestrze ciąży.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń

mechanicznych w ruchu

Wpływ piroksykamu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu nie był badany.

Przed podaniem leku 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

Piroksykam jest na ogół dobrze tolerowany. Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Podczas stosowania produktu mogą wystąpić wrzody w obrębie przewodu pokarmowego, perforacje lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem kończące się zgonem, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego zgłaszano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, bóle brzuszne, smoliste stolce, wymioty krwawe, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego w dawkach większych niż 30 mg zwiększało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca.

Podczas długotrwałego leczenia mogą wystąpić:

Zaburzenia żołądka i jelit:

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, anoreksja, dolegliwości w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej żołądka, nieżyt żołądka, nudności, wymioty, zaparcia lub biegunki, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle brzucha, wzdęcia, niestrawność. W większości przypadków objawy niepożądane nie wpływały na przebieg leczenia.

Bardzo rzadko zgłaszano krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym wymioty krwawe i smoliste stolce) związane ze stosowaniem piroksykamu, oraz rzadko zgłaszano perforacje i owrzodzenia (patrz punkt 4.4).

Długotrwałe podawanie dawek 30 mg lub większych zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego.

Obserwowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki.

Zaburzenia naczyniowe:

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, donoszono o występowaniu obrzęków, głównie w obrębie kostek, u niewielkiego odsetka pacjentów. Należy pamiętać o możliwości zaostrzenia zastoinowej niewydolności krążenia u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzoną czynnością serca.

Zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu nerwowego:

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, uczucie wirowania.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Zawroty głowy, bóle głowy, senność, parestezje.

Zaburzenia psychiczne:

Depresja, zaburzenia snu, omamy, bezsenność, dezorientacja, zmiany nastroju, nerwowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Anafilaksja, skurcz oskrzeli, wysypka, choroba posurowicza.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Wysypka i świąd, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, skazy niemałopłytkowe (plamica Henocha-Schoenleina), pokrzywka.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane: zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella (martwica toksyczno-rozpływna naskórka), (patrz punkt 4.4).

Oddzielanie się paznokcia od łożyska, łysienie, nadwrażliwość na światło, pęcherzowe wykwity skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, leukopenia, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, rzadko trombocytopenia, wybroczyny, zahamowanie czynności szpiku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zapalenie wątroby zakończone zgonem, żółtaczka.

Mimo, że powyższe reakcje są rzadkie, w przypadku utrzymywania się nieprawidłowych wyników lub pogorszenia wyników testów wątrobowych, z chwilą wystąpienia objawów lub symptomów wskazujących na zaburzenia czynności/chorobę wątroby lub w przypadku wystąpienia objawów układowych (np. eozynofilia, wysypka itp.) należy przerwać leczenie piroksykiem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Jadłowstręt, hiperglikemia, hipoglikemia.

Zaburzenia oka:

Niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, opuchnięte powieki.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Zaburzenie słuchu, szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Skurcz oskrzeli, duszności, krwawienie z nosa.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Obrzęk (głównie kostek), złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne:

Dodatkowo miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odwracalne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) oraz kreatyniny we krwi, zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz zmniejszenie hematokrytu niezwiązane z krwawieniem z przewodu pokarmowego, zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy, zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania piroksykanu należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Mimo, że nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań, hemodializa prawdopodobnie nie przyspiesza eliminacji piroksykanu, ponieważ produkt leczniczy silnie wiąże się z białkami osocza. Wyniki badań wykazują, że podawanie węgla aktywowanego może powodować zmniejszenie wchłaniania i wtórnego wchłaniania piroksykanu, zmniejszając tym samym całkowitą dostępną ilość produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksyamy. **Kod ATC: M 01 AC 01**

Piroteksydam należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy oksydamów.

Wykazuje również działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Piroteksydam zmniejsza lub hamuje rozwój wszystkich objawów stanu zapalnego, bez względu na jego przyczynę.

Niezależne badania *in vitro* jak również *in vivo* wykazały, że piroteksydam wpływa na kilka etapów odpowiedzi odpornościowej i zapalnej poprzez:

- zahamowanie syntezy prostanoidów, w tym prostaglandyn, na drodze odwracalnego hamowania enzymu cyklooksygenazy,
- zahamowanie uwalniania enzymów lizosomalnych z pobudzonych leukocytów,
- zmniejszenie wytwarzania czynnika reumatoidalnego, zarówno układowego jak i w płynie maziówkowym u pacjentów z seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Stosunkowo długi okres działania piroteksydamu umożliwia uzyskanie wystarczająco stabilnych stężeń po podaniu jednej dawki dobowej produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z przewodu pokarmowego piroteksydam wchłania się szybko i w znacznym stopniu, osiągając po 3 do 5 godzin maksymalne stężenie w krwi. Piroteksydam wiąże się w około 99% z białkami osocza, jego objętość dystrybucji wynosi 0,12-0,14 l/kg mc.

Okres półtrwania wynosi $37,5 \pm 2,84$ h.

Stężenie produktu leczniczego w surowicy w stanie stacjonarnym osiąga się u większości pacjentów po około 7 do 12 dniach leczenia.

Piroteksydam jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez hydroksylację w łańcuchu bocznym oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym. Piroteksydam jest wydalany częściowo przez nerki, częściowo z kałem; w moczu zostaje wydalone ok. 2/3 podanej dawki dobowej. Klirens nerkowy piroteksydamu po podaniu jednorazowej dawki wynosi około 0,28 ml/h/kg mc. (ok. 10,4% klirensu osocznego).

Przypuszcza się, że produkt leczniczy podlega w stosunkowo znacznym stopniu krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po padaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym piroteksydamu u kilku gatunków zwierząt, stwierdzono działanie nefrotoksyczne i owrzodzenie przewodu pokarmowego.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn zwiększa śmiertelność zarodków (przed implantacją) i płodów (po implantacji w ścianie macicy). Ponadto w badaniach na zwierzętach otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn, opisywano zwiększenie częstości wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego w okresie organogenezy.

W badaniach na zwierzętach piroteksydam powodował obniżenie płodności (poprzez działania na owulację i implantację) oraz wpływał na przebieg ciąży i porodu. Powodował także przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego na skutek hamowania cyklooksygenazy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia tabletki: wapnia wodorofosforan, skrobia ziemniaczana, żelatyna, magnezu stearynian.

Skład otoczki: hypromeloza, Makrogol 6000, hydroksypropyloceluloza, tytanu dwutlenek (E 171), lak żółcieni chinolinowej (E 104), emulsja symetykonowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC /PVDC w tekturowym pudełku.

1 blister zawiera 20 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
58-500 Jelenia Góra, ul. Wincentego Pola 21

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr R/1057

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

28.08.1990 r. / 22.04.1999 r. / 23.06.2004 r. / 16.05.2005 r. / 11.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO