

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flamexin, 20 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 (*Piroxicamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (102,8 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Sześciokątne tabletki z linią podziału, barwy jasnożółtej, podanie doustne.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

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

Dawkowanie

Rozpoczęcie leczenia piroksykamem 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 w skojarzeniu z lekami chroniącymi błonę śluzową żołądka (np. z mizoprostolem lub z inhibitorami pompy protonowej), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku Flamexin należy stosować ostrożnie ponieważ mogą oni silniej odczuwać niepożądane działania leku. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku, u których mogą występować zaburzenia czynności nerek, wątroby czy serca. Z tego względu, u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki; odpowiednia dawka powinna być dokładnie ustalona przez lekarza.

Dzieci

Dawkowanie i wskazania u dzieci nie zostały jeszcze ustalone.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności piroksyjamu z β -cyklodekstryną u dzieci. Nie ma dostępnych danych

Sposób podawania:

Flamexin w postaci tabletek należy przyjmować doustnie w czasie posiłku. Jeśli pacjentowi zalecono przyjmowanie połowy dawki, aby podzielić tabletkę na dwie równe części (po 10 mg każda), należy położyć ją na płaskiej powierzchni, linią podziału do góry, a następnie nacisnąć ją delikatnie kciukiem, przełamując na dwie równe części.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, przebyta reakcja skórna (niezależnie od stopnia ciężkości) na piroksyjam, inne leki z grupy NLPZ i pozostałe leki.
- Czynne lub w wywiadzie: owrzodzenie przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, choroba zapalna przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego.
- Choroby przewodu pokarmowego ze zwiększonym ryzykiem krwawień, takie jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego–Crohna, nowotwory przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie.
- 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 polekowe reakcje alergiczne w wywiadzie, szczególnie reakcje skórne takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).
- 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.
- U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.
- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.
- U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.
- U pacjentów z ciężką chorobą hematologiczną, skazą krwotoczną lub zaburzeniami krzepnięcia.
- Stwierdzenie lub podejrzenie istniejącej ciąży oraz okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- 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. Produkt leczniczy 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.

Produkty lecznicze z grupy NLPZ, w tym piroksyjam, 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 piroksyjamu może się wiązać z wysokim ryzykiem ciężkiej toksyczności względem układu pokarmowego, w porównaniu z innymi lekami z grupy NLPZ.

Pacjentów, u których istnieje znaczące ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego, należy leczyć z zastosowaniem piroksyjamu 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).

Cieężkie powikłania dotyczące przewodu pokarmowego

Identyfikacja pacjentów o zwiększonym ryzyku

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 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 piroksyjamu 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 piroksyjamem. 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 piroksyjam i rozważyć przeprowadzenie dodatkowej oceny klinicznej oraz włączenie dodatkowego leczenia.

Zaburzenia układu krążenia i naczyń mózgowych

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, gdyż zgłaszano zatrzymanie płynów i obrzęki 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 tętniczych incydentów zakrzepowych (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania piroksyjamu.

U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu, leczenie produktem Flamexin powinno być starannie rozważone.

Podobną rozważyć należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Zaburzenie czynności nerek

Zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi.

Rzadko zgłaszano leki z grupy NLPZ jako przyczynę wystąpienia śródmiąższowego zapalenia nerek, zapalenia kłębuszków nerkowych, martwicy brodawek nerkowych i zespołu nerczycowego.

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, zazwyczaj przemijającą po odstawieniu leku z grupy NLPZ. Do grupy najwyższego ryzyka wystąpienia takiej reakcji należą pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby, zespołem nerczycowym oraz klinicznie jawną chorobą nerek. Pacjenci tacy powinni być dokładnie monitorowani podczas podawania leków z grupy NLPZ.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia piroksyjamem z β -cyklodekstryną u pacjentów ze znacznym odwodnieniem.

Podczas stosowania piroksyjamu z β -cyklodekstryną należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów z nefropatią.

Reakcje skórne

Zgłaszano zagrażające życiu ciężkie reakcje skórne związane ze stosowaniem piroksydamu, takie jak: polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), zespół Stevensa-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 wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka zachodzi w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

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

Najlepsze wyniki w opanowaniu 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 piroksydamu u pacjenta rozwinie się zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pacjent ten nie może ponownie przyjmować produktu.

U pacjentów, u których stosowano piroksydam, występowały przypadki rumienia trwałego polekowego (FDE, ang. *fixed drug eruption*).

U pacjentów, u których podczas leczenia piroksydamem w przeszłości występował rumień trwały polekowy, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia piroksydamem. Podczas stosowania innych oksydamów może wystąpić reaktywność krzyżowa.

Inne:

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

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

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

Produkt leczniczy Flamexin zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Produkt leczniczy Flamexin zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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.

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 piroksyjamu i kwasu acetylosalicylowego prowadziło do obniżenia stężenia piroksyjamu w osoczu do około 80% oczekiwanej wartości (patrz punkt 4.3).

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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki o dużym stopniu wiązania z białkami osocza: 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.

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

Leki zobojętniające sok żołądkowy: jednoczesne podawanie leków zobojętniających sok żołądkowy nie ma wpływu na stężenie piroksyjamu w osoczu.

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

Cymetydyna: nieznacznie zwiększa wchłanianie piroksyjamu.

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

Cyklosporyna i takrolimus: w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ z cyklosporyną lub takrolimusem możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów nefrotoksycznych.

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

Metotreksat: zmniejszone wydalanie metotreksatu.

Alkohol: zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Digoksyna: piroksyjam zwiększa stężenie digoksyny we krwi.

Antybiotyki chinolowe: nie zaleca się jednoczesnego podawania piroksyjamu i chinolonów.

Domaciczne wkładki antykoncepcyjne: piroksyjam może zmniejszać skuteczność działania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

Piroksyjam podobnie jak inne leki z grupy NLPZ hamuje syntezę prostaglandyn, co 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.

Karmienie piersią

Badano obecność piroksykamu w mleku kobiet karmiących piersią na początku leczenia i po leczeniu długotrwałym (52 dni). Piroksykam przenika do mleka kobiet karmiących piersią w stężeniu stanowiącym od około 1% do 3% stężenia w osoczu matki. Nie obserwowano kumulowania piroksykamu w mleku, odpowiadającego kumulowaniu w osoczu matki podczas leczenia. Stosowanie piroksykamu u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Stosowanie piroksykamu z β -cyklodekstryną 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 piroksykamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Piroksykam z β -cyklodekstryną może mieć wpływ na zahamowanie odruchów, dlatego zaleca się ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających szybkiego refleksu: prowadzenia pojazdów, i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Przed podaniem produktu leczniczego pacjentów należy ostrzec, że mogą pojawić się u nich objawy takie jak: obrzęk powiek, zaburzenia widzenia czy podrażnienie spojówek, oraz że w przypadku pojawienia się wyżej wymienionych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Mimo iż rutynowe badanie okulistyczne i badanie w lampie szczelinowej nie wykazały zmian ocznych po podaniu piroksykamu, jeśli wystąpią ww. objawy takie badania powinny być wykonywane.

4.8 Działania niepożądane

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

Piroksykam z β -cyklodekstryną (Flamexin) jest lepiej tolerowany przez przewód pokarmowy niż sam piroksykam, ze względu na krótszą obecność substancji czynnej (piroksykamu) w przewodzie pokarmowym, co zmniejsza ryzyko podrażnienia na skutek bezpośredniego kontaktu z błoną śluzową. Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Często
	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Choroba posurowicza, anafilaksja	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, hiperglikemia	Często
	Hipoglikemia	Niezbyt często
	Zatrzymanie płynów	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Depresja, zaburzenia snu, omamy, bezsenność, dezorientacja, zmiany nastroju, nerwowość	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, senność	Często
	Parestezje, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
	Podrażnienia oka, obrzęk powiek	Częstość nieznana

Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy, szumy uszne	Często
	Niedosłyszenie	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli, duszność, krwawienie z nosa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle brzucha, zaparcia, biegunki, ból lub dyskomfort w nadbrzuszu, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność	Często
	Zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwawe wymioty, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki, suchość w ustach	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczka, zapalenie wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Często
	Ciężkie skórne działania niepożądane: odnotowano wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (patrz punkt 4.4) .	Bardzo rzadko
	Łysienie, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS), nadwrażliwość na światło, oddzielanie się paznokcia od łożyska, pokrzywka, zmiany pęcherzykowo-pęcherzowe, plamica niemałopłytkowa, rumień trwały polekowy (patrz punkt 4.4)	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy, niewydolność nerek	Rzadko
	Zapalenie kłębuszków nerkowych	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki	Często
	Złe samopoczucie	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie masy ciała	Często
	Zmniejszenie masy ciała, podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej, dodatnie miana przeciwciał przeciwjądrowych, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona wartość hematokrytu	Częstość nieznana

Obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca, zgłaszano w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia zastoinowej niewydolności serca u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Wyniki badań klinicznych i dane epidemiologiczne sugerują, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i w leczeniu przewlekłym) może być związane z niewielkiego stopnia zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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.

Zastosowanie doustne węgla aktywnego może zmniejszyć wchłanianie piroksydamu z β -cyklodekstryną.

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: M01AC01.

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 aktywność leukocytów polimorfojądrowych (PMN), powstawanie anionów nadutlenkowych we krwi obwodowej i płynie maziowym. Zmianę aktywności leukocytów polimorfojądrowych można przypisać działaniu przeciwzapalnemu piroksydamu.

Piroksydam w produkcie leczniczym Flamexin jest związany w kompleksie z β -cyklodekstryną.

β -cyklodekstryna jest cyklicznym oligosacharydem, uzyskiwanym w procesie enzymatycznej hydrolizy skrobi. Dzięki swej szczególnej budowie chemicznej tworzy kompleksy inkluzyjne z różnymi lekami (enkapsulacja cząsteczki), 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 wchłanianie się szybciej niż wolny piroksydam.

Lepsza rozpuszczalność wpływa na zwiększenie stężenia piroksydamu w osoczu oraz krótszy czas, w którym osiągnięte jest stężenie maksymalne. Z klinicznego punktu widzenia manifestuje się to przez szybsze i silniejsze działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne.

Okres półtrwania piroksyjamu podanego w postaci związanej z β -cyklodekstryną jest taki sam jak wolnego piroksyjamu, co pozwala na stosowanie produktu Flamexin 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, piroksyjam z β -cyklodekstryną wykazywał szybsze działanie przeciwzapalne niż wolny piroksyjam; w ciągu pierwszych godzin po podaniu doustnym działanie przeciwzapalne było 2 do 3 razy silniejsze.

Przeciwbólowe działanie oceniano u myszy, u których indukowano ból po doustnym podaniu fenylochinuonu. Po 5 minutach od podania piroksyjam z β -cyklodekstryną osiągnięto 99% maksymalnego działania przeciwbólowego, natomiast w przypadku wolnego piroksyjamu, po 5 minutach od jego podania osiągnięto 78% maksymalnego działania przeciwbólowego. Działanie przeciwbólowe obydwu substancji utrzymywało się na stałym poziomie podczas następnych dwóch godzin.

Obliczono indeks terapeutyczny dla piroksyjamu z β -cyklodekstryną i wolnego piroksyjamu, na podstawie porównania ich przeciwzapalnego działania ocenianego u szczurów w teście obrzęku łapy indukowanego karageniną, i ich działania drażniącego na żołądek szczurów.

Indeks terapeutyczny po podaniu doustnym piroksyjamu z β -cyklodekstryną okazał się 2,65 razy większy niż wolnego piroksyjamu.

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

W dalszych badaniach dokonano porównania toksycznego działania na żołądek wolnego piroksyjamu, indometacyny i placebo w stosunku do produktu leczniczego Flamexin po 14 dniowym podawaniu.

Podczas badania oznaczono przezśluzówkową różnicę potencjału elektrycznego w żołądku (GPD_{max} – ang. *Gastric Potential Differences*). Stwierdzono, że kompleks piroksyjamu z β -cyklodekstryną ma mniejszy wpływ na ten parametr niż wolny piroksyjam i indometacyna, oraz wykazano dodatnią korelację pomiędzy GPD_{max} , a endoskopową oceną przewodności pokarmowej.

Wywnioskowano, że produkt leczniczy Flamexin wykazywał bardziej korzystny stosunek aktywności farmakodynamicznej do toksycznego działania na żołądek niż wolny piroksyjam.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja i metabolizm

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

Eliminacja

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

W przypadku kompleksu piroksyjamu z β -cyklodekstryną, substancja czynna ulega wydalaniu z moczem po 72 godzinach i stanowi około 10% podanej dawki.

Po podaniu doustnym kompleksu piroksyjam 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, piroksykam 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-krotnie dawkę przeznaczoną dla człowieka powoduje działania niepożądane takie jak uszkodzenia żołądka i jelit oraz martwicę brodawek nerkowych. Ponieważ taka ekspozycja na piroksykam znacznie przewyższa maksymalną dawkę stosowaną u człowieka, możliwość wystąpienia takich działań u człowieka jest nieznaczna, 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 uwodniona
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium/PVDC w tekturowym pudełku.
10 tabletek (1 blister po 10 sztuk)
20 tabletek (2 blistry po 10 sztuk)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma, Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9222

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.02.2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO