

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	10000196/97
Разрешение №	B6/MKMP-61428-9
Действителен до	18-01-2023
Добро №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЛАМЕКСИН 20 mg таблетки
FLAMEXIN 20 mg tablets

ФЛАМЕКСИН 20 mg прах за перорален разтвор
FLAMEXIN 20 mg powder for oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетки

Всяка таблетка съдържа:

пироксикам бета циклодекстрин (*piroxicam beta – cyclodextrin*) 191.2 mg, (еквивалентен на пироксикам 20 mg).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Прах за перорален разтвор

Всяко саше с прах съдържа:

пироксикам бета циклодекстрин (*piroxicam beta – cyclodextrin*) 191.2 mg, (еквивалентен на пироксикам 20 mg).

Помощни вещества с известно действие: аспартам, сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки, прах за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на остеоартроза, ревматоиден артрит, или алкилозиращ спондилит. Поради профила на безопасност (виж т. 4.2, 4.3 и 4.4) пироксикам не е средство на първи избор за лечение на тези състояния с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Решението за предписване на пироксикам трябва да се основава на преценка на индивидуалния риск за пациента (виж т. 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

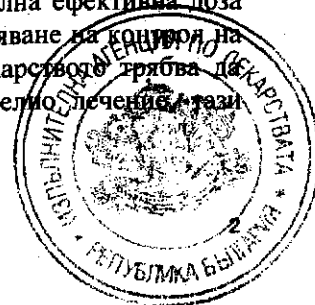
Дозировка

Таблетки и сашета: 1 таблетка или 1 саше с прах за перорален разтвор (20 mg) дневно.

Предписването на пироксикам трябва да се извършва от лекари с опит в диагностичната преценка и лечение на пациентите с възпалителни или дегенеративни заболявания.

Максималната препоръчвана дневна доза е 20 mg.

Нежеланите ефекти могат да бъдат намалени чрез използване на минимална ефективна доза при най-кратка продължителност на приложение, необходима за осъществяване на контрол на симптомите на болестта. Ползата от лечението и поносимостта към лекарството трябва да бъдат преразглеждани на всеки 14 дни. Ако се предвижда продължително лечение, тази преценка трябва да бъде извършвана по-често.



Имайки предвид, че употребата на пироксикам се свързва с повишен риск от гастроинтестинални усложнения, трябва внимателно да бъде преценявана необходимостта от едновременно приложение на гастро-протективни лекарства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа), особено при пациенти в напреднала възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на пироксикам цикло β-декстрин при деца все още не е установена.

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст могат да проявят по-лоша поносимост към нежеланите ефекти, затова тези пациенти трябва бъдат внимателно наблюдавани. Както при останалите НСПВЛ, се изисква повишено внимание при пациенти в старческа възраст, при които са по-вероятни нарушения в бъбречната, чернодробната или сърдечната функция.

Дозировката при пациенти в старческа възраст трябва да бъде определена с внимание от лекаря, който да прецени възможността за намаляване на препоръчителната доза.

Начин на приложение

Таблетки – за да разделите таблетката, трябва да я поставите на плоска повърхност с делителната черта нагоре. Чрез лек натиск с палец тя се разделя на 2 еднакви половинки.

Прах за перорален разтвор - Чрез отваряне на пликчето по линията “половин доза” се получава доза от 10 mg. Чрез отваряне по линията “цяла доза” се получава доза от 20 mg.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за язва на гастроинтестиналния тракт, кървене или перфорация.
- Пациенти с анамнеза за гастроинтестинални нарушения, които са предразположени към кървене, като напр. улцерозен колит, болест на *Crohn*, гастроинтестинален карцином, дивертикулит.
- Пациенти с активна пептична язва, възпалителни гастроинтестинални заболявания или гастроинтестинално кървене.
- Пациенти с гастрит, диспепсия, тежки чернодробни или бъбречни заболявания, средна до тежка сърдечна недостатъчност, хипертония, сериозни заболявания на кръвоносната система или хеморагична диатеза.
- Едновременна употреба с други НСПВС, вкл. COX-2 селективни НСПВС, и ацетилсалицилова киселина в аналгетични дози.
- Едновременна употреба с антикоагуланти.
- Анамнеза за предходни сериозни алергични лекарствени реакции от всякакъв тип, особено кожни реакции, като *erythema multiforme*, синдром на *Stevens – Johnson*, токсична епидермална некролиза.
- Предходни кожни реакции (без значение на тежестта) към пироксикам, други НСПВС и други лекарства.
- Доказана или предполагаема бременност, по време на лактация и при деца (вижте т. 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите ефекти могат да се намалят чрез използване на минималната ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за осъществяване на контрол върху симптомите.

Клиничната полза и поносимост трябва да се преразглеждат периодично, като лечението трябва незабавно да се преустанови при първа проява на кожни реакции или клинично значими гастроинтестинални събития.

При пациенти в старческа възраст се повишава честотата на нежеланите лекарствени реакции при употребата на НСПВС, особено кървене и перфорация на стомашно-чревния тракт, които могат да бъдат фатални (вижте т. 4.2).



Гастроинтестинални ефекти, риск от гастро-интестинална язва, кървене или перфорация
НСПВС, включително пироксикам, могат да причинят сериозни гастроинтестинални събития, като кървене, язва и перфорация на стомаха, тънките или дебели черва, които могат да бъдат с фатален изход. Тези сериозни нежелани реакции могат да се наблюдават по всяко време с или без предупредителни симптоми при пациенти, лекувани с НСПВС.

Както краткото, така и продължителното приложение на НСПВС може да доведе до повишен риск от сериозни нежелани гастроинтестинални реакции. Данни от обсервационни проучвания показват, че подобно на другите НСПВС приложението на пироксикам може да бъде свързано с повишен риск от сериозна гастроинтестинална токсичност.

Пациенти с повишени рискови фактори за сериозни нежелани гастроинтестинални реакции трябва да бъдат лекувани с пироксикам само след внимателна преценка (вижте т. 4.3. и по-долу).

Трябва да се обмисли евентуална необходимост от комбинирана терапия с гастро-протективни средства (напр. мизопропростол или инхибитори на протонната помпа, вижте т. 4.2.)

Сериозни гастроинтестинални усложнения

Идентифициране на рисковите пациенти

Рискът от развитие на сериозни гастроинтестинални усложнения се повишава с възрастта. Пациенти на възраст над 70 години са свързани с повишен риск от усложнения. Трябва да се избягва приложението при пациенти над 80 години.

Пациенти, приемащи едновременно перорални кортикостероиди, селективни инхибитори на серотониновия реъптейк (SSRI) или тромبوцитни антиагреганти, като напр. ацетилсалицилова киселина в ниски дози, са изложени на повишен риск от сериозни гастроинтестинални усложнения (вижте по-долу и т. 4.5). Както при останалите НСПВС, при тези рискови групи от пациенти трябва да се има предвид употребата на пироксикам в комбинация с гастропротективни средства (напр. мизопропростол или инхибитори на протонната помпа).

При приложение на пироксикам се препоръчва пациентите и лекарите да проследяват внимателно за признаци и симптоми на гастроинтестинална улцерация и/или кървене. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да съобщават за поява на всеки нов или необичаен абдоминален симптом по време на лечение. Ако има съмнение за наличие на гастроинтестинално усложнение по време на лечението, приемът на пироксикам трябва да бъде преустановен незабавно и да се обмисли допълнителна клинична оценка и лечение.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Тъй като при лечение на пациенти с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност с нестероидни противовъзпалителни средства са наблюдавани задържка на вода и отоци, е необходимо да се осигурят подходящо мониториране и консултиране. Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни за изключване на такъв риск при употреба на пироксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична кардиопатия, периферна артериална болест и /или мозъчно-съдова болест трябва да бъдат лекувани с пироксикам само след внимателна преценка. Подобна преценка трябва да се прави преди започване на продължително лечение при пациенти с риск за сърдечно-съдови заболявания (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Пациенти с функционални бъбречни нарушения

Има съобщения за обратимо повишение на кръвната урея и креатинин.

Рядко, НСПВС са докладвани като причина за интерстициален нефрит, гломерулонефрит, папиларна некроза и нефротичен синдром. Те подтискат синтеза на бъбречните простагландини, които участват в поддържането на бъбречната перфузия при пациенти с намален обем на кръвта и бъбречния кръвоток. При такива пациенти, приемът на нестероидни



противовъзпалителни лекарства може да предизвика изявена бъбречна недостатъчност, която обикновено отшумява след спиране на лечението с НСПВС. Към пациентите с висок риск за такава реакция се причисляват тези с конгестивна сърдечна недостатъчност, с цироза на черния дроб, нефротичен синдром и изявено бъбречно заболяване. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечение с НСПВС.

При пациенти със значителна дехидратация се изисква повишено внимание при започване на лечение с пироксикам- β -циклодекстрин.

Пироксикам- β -циклодекстрин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нефропатия.

Кожни реакции

Сериозни нежелани лекарствени реакции, някои от които фатални, вкл. ексфолиативен дерматит, синдром на *Stevens – Johnson* и токсична епидермална некролиза са докладвани много рядко във връзка с употребата на НСПВС.

Пациентите трябва да бъдат предупредени и наблюдавани внимателно за признаците и симптомите за кожни реакции. Най-висок риск за поява на синдром на *Stevens – Johnson* или токсична епидермална некролиза има през първите седмици от лечението.

При наличие на симптоми или признаци за *Stevens – Johnson* или токсична епидермална некролиза (напр. прогресивен кожен обрив, често с мехури или лезии по лигавицата), лечението с пироксикам трябва да бъде прекратено.

Най-добрите резултати в лечението на *Stevens – Johnson* и токсичната епидермална некролиза се получават при ранна диагностика и незабавното прекратяване на приема на всяко подозирано лекарство веднага. Ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза.

Ако при употребата на пироксикам, пациентът е развил *Stevens – Johnson* и токсичната епидермална некролиза, лекарството никога не трябва се прилага отново при този пациент.

Има съобщения за фиксирана лекарствена ерупция при пироксикам.

Пироксикам не трябва да се прилага отново при пациенти с анамнеза за фиксирана лекарствена ерупция, свързана с пироксикам. Възможно е да възникне кръстосана реактивност с други оксиками.

Други

Поради повлияването на метаболизма на арахидонова киселина, при някои пациенти с/ или с предиспозиция към астма, пироксикам може да предизвика бронхоспазъм, алергичен шок или други алергични реакции.

Пироксикам, както останалите НСПВС, намалява тромбоцитната агрегация и удължава времето на кървене; тази ефекти трябва да се вземат под внимание при провеждане на кръвни тестове и при едновременно употреба с тромбоцитни антиагреганти.

При приложението на НСПВС са наблюдавани някои очни промени, затова при продължително лечение се препоръчват периодични очни прегледи.

Препоръчва се редовно проследяване на нивото на кръвната захар при пациенти с диабет, и протромбиновото време при пациенти, приемащи едновременно кумаринови антикоагуланти. При пациенти с нарушена чернодробна функция е необходимо повишено внимание, като се препоръчва периодично проследяване на клиничните и лабораторни показатели, особено при продължително лечение.

Таблетките съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Прахът за перорална употреба съдържа като подсладител аспартам, който е източник на фенилаланин. Той може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.



Прахът за перорална употреба съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства. Няма достатъчно данни, които да доказват, че едновременната употреба на пироксикам с ацетилсалицилова киселина или с други НСПВС, включително и други лекарствени форми на пироксикам, имат по-добър ефект от самостоятелното му приложение. Както и при други НСПВС, тези комбинации трябва да се избягват и поради това, че потенциалът за нежелани лекарствени реакции се повишава (вижте т. 4.4).

Клинични изпитвания показват, че едновременната употреба на пироксикам и ацетилсалицилова киселина понижават плазмената концентрация на пироксикам до около 80% от обичайните стойности (вижте т. 4.3).

Кортикостероиди: повишен риск от гастроинтестинална язва и кървене (вижте т. 4.4).

Антикоагуланти: НСПВС, включително пироксикам, могат да повишат ефектите на антикоагулантите, като напр. варфарин. Затова, едновременната употреба на пироксикам с антикоагуланти като варфарин трябва да се избягва (вижте т. 4.3).

Тромбоцитни антиагреганти и селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRI): повишен риск от кървене в гастроинтестиналния тракт (вижте т. 4.4).

Диуретици, ACE-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти: НСПВС могат да понижат ефикасността на диуретиците и на други антихипертензивни лекарства.

Лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини: Поради високата степен на свързване на пироксикам с плазмените протеини, може да се очаква конкурентно изместване от други лекарства с висока степен на свързване с протеините. В такива случаи се налага внимателна преценка от лекаря с цел коригиране на дозата при необходимост.

Литий: Едновременното прилагане на литий и НСПВС води до повишаване на плазмените концентрации на литий.

Антиациди: едновременното приложение на пироксикам- β -циклодекстрин и антиациди няма ефект върху плазмените концентрации на пироксикам.

Сърдечни гликозиди (дигоксин или дигитоксин): НСПВС могат да влошат сърдечната недостатъчност, да намалят скоростта на гломерулната филтрация (GFR) и да увеличат плазмените нива на сърдечните гликозиди. Едновременната употреба на пироксикам- β -циклодекстрин с дигоксин или дигитоксин не влияе върху плазмените концентрации на тези лекарства или на пироксикам.

Циметидин: При едновременно приложение с циметидин е наблюдавано леко повишение в резорбцията на пироксикам - този ефект не повлиява значимо скоростта на елиминиране или времето на полуживот. Слабото повишение на резорбцията на пироксикам няма клинична значимост.

Диуретици: НСПВС могат да причинят задържака на натрий, калий и течности и могат да повлияят върху натриуретичното действие на диуретиците; това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с нарушена сърдечна функция или хипертония, с цел да се избегне евентуалното влошаване на тези състояния.

Циклоспорин и такролимус: възможен е повишен риск от нефротоксичност при пациенти, приемащи едновременно НСПВС и циклоспорин или такролимус.



Пироксикам може да намали ефикасността на диуретици и вероятно на някои антихипертензивни лекарства. При едновременно приемане с калий-съдържащи лекарства или калий-съхраняващи диуретици съществува допълнителен риск от повишаване на концентрациите на серумния калий (хиперкалиемия).

Трябва да се избягва консумацията на алкохол.

Не се препоръчва едновременната употреба на НСПВС и хинолонови производни.

Пироксикам може да намали ефикасността на интраутерини устройства (вътрематочни спирали).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Подобно на останалите инхибитори на синтеза на простагландините, употребата на пироксикам β -циклодекстрин, не се препоръчва при жени, които планират бременност. Приемът на пироксикам трябва да се преустанови при жени с репродуктивни проблеми или подложени на тестове за фертилитет.

Бременност

В литературата няма описани тератогенни ефекти вследствие приложението на пироксикам- β -циклодекстрин върху експериментални животни. Въпреки това, безопасността му по време на бременност или кърмене при жени все още не е установена.

Пироксикам потиска синтеза и освобождаването на простагландини, чрез обратимо инхибиране на ензима циклооксигеназа – ефект, сходен с този при други нестероидни противовъзпалителни средства. При експериментални животни, този ефект е свързан с повишена честота на удължаване и забавяне на раждането, ако приемът на лекарството продължи и в късна бременност. С оглед на известните ефекти на НСПВС върху сърдечно-съдовата система на плода (риск от затваряне на дуктус артериозус), употребата през последния триместър на бременността е противопоказана. НСПВС не трябва да се използват през първите два триместъра от бременността или по време на раждането, освен ако потенциалната полза за пациента превишава потенциалния риск за плода.

От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на пироксикам може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване му. По време на първия и втория триместър на бременността пироксикам не трябва да се прилага, освен ако е абсолютно необходимо. Ако пироксикам се използва от жена, която се опитва да зачене, или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението — възможно най-кратка. След експозиция на пироксикам в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион. Употребата на пироксикам трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион.

През третия триместър на бременността всички инхибитори на синтеза на простагландин могат да изложат плода на:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на ductus arteriosus и белодробна хипертония);

- бъбречна дисфункция (вж. по-горе);

майката и новороденото, в края на бременността, на:



- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегиращ ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;

- инхибиране на контракциите на матката, водещо до забавено или удължено раждане.

Следователно **пироксикам** е противопоказан по време на третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Установено е, че концентрацията на пироксикам в кърмата е около 1% до 3% от тази в кръвната плазма на майката. При лечение с продължителност до 52 дни не е наблюдавано кумулиране на лекарството в майчиното мляко, в сравнение с плазмата. Не се препоръчва употребата на пироксикам-β-циклодекстрин при кърмачки, тъй като клиничната безопасност при новородени не е установена.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пироксикам-β-циклодекстрин може да промени вниманието до такава степен, че шофирането или да извършването на дейности, които изискват бързи рефлексии (като работа с машини), могат да бъдат засегнати. Тъй като във връзка с употребата на пироксикам има съобщения за подуване на очите, замъглено зрение или очно дразнене, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за повишено внимание при предприемане на такива дейности; независимо, че рутинните офталмологични прегледи не са предоставили доказателства за очни промени, при наличие на симптоми трябва да се провеждат такива изследвания.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по система, орган, клас и честота. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$) и много редки ($\leq 1/10,000$), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни).

Системо-органни класове	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	чести
	Апластична анемия, хемолитична анемия	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Серумна болест, анафилаксия	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, хипергликемия	Чести
	Хипогликемия	Нечести
	Задръжка на течности	С неизвестна честота
Психични нарушения	Депресия, необичайни сънища, халюцинации, безсъние, състояние на объркваност, промени в настроението, нервност	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Виене на свят, главоболие; сънливост	Чести
	Парестезия	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Неясно виждане	Нечести
	Подуване на очите, очно дразнене	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж, шум в ушите	Чести
	Увреждане на слуха	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести



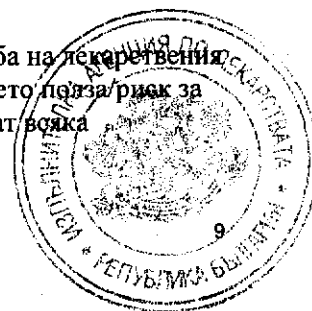
Съдови нарушения	Хипертония, васкулит	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Задух, бронхоспазъм, кръвотечение от носа	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Кореман дискомфорт, болки в корема, запек, диария, болки в епигастриума, дискомфорт или болка, метеоризъм, гадене, повръщане, нарушено храносмилане	Чести
	Стоматит	Нечести
	Гастрит, стомашно кървене, стомашно-чревна перфорация, мелена, хематемеза, пептична язва, панкреатит, сухота в устата	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Жълтеница, хепатит	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, сърбеж	Чести
	Тежки кожни нежелани реакции (белези): съобщения за синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.4)	Много редки
	фиксирана лекарствена ерупция (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Интерстициален нефрит, папиларна бъбречна некроза, нефротичен синдром, бъбречна недостатъчност	Редки
	Глумерулонефрит	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	Чести
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Повишени трансаминази, повишаване на теглото	Чести
	Намалено тегло, повишена алкална фосфатаза, позитивен резултат за антинуклеарни антитела, намален хемоглобин, намален хематокрит	С неизвестна честота

Във връзка с лечение с НСПВС има съобщения за оток, хипертония и сърдечна недостатъчност. Трябва да се има предвид възможността за предизвикване на застойна сърдечна недостатъчност при пациенти в старческа възраст или при такива с нарушена сърдечна функция.

Клинични проучвания и епидемиологични данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. инфаркт на миокарда или инсулт) (вижте т. 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:



Изпълнителна агенция по лекарствата ул. «Дамян Груев» №8
1303 София
Тел: +3598903417
Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране с Фладексин е показано поддържащо и симптоматично лечение; пероралното приложение на активен въглен може да намали абсорбцията на пироксикам- β -циклодекстрин.

Въпреки, че досега няма данни от провеждани проучвания, се смята че хемодиализата е неефективна за елиминирането на пироксикам, тъй като лекарството се свързва във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматични средства
АТС: M01A C01

Пироксикам е първият представител от групата на НСПВС – оксиками. Подобно на други нестероидни противовъзпалителни средства, пироксикам проявява противовъзпалително, аналгетично и антипиретично действие. Проучванията при животни показват, че пироксикам повлиява клетъчната миграция към възпалителното огнище. Механизмът на действие на пироксикам включва инхибиране на ензима циклооксигеназа и оттам потискане на простагландиновия синтез. За разлика от индометацин, пироксикам е обратим инхибитор на простагландиновия синтез. В проучване, проведено с 9 пациенти с активен ревматоиден артрит, пироксикам (20 mg/ ден в продължение на 15 дни) значително понижава функцията на полиморфонуклеарните (PMN) клетки, производство на супероксидни аниони в периферната кръв и синовиалната течност, както и концентрацията на PMN и *PMN-Elastase* в синовиалната течност. Влиянието върху активността на PMN вероятно допринася за противовъзпалително действие на пироксикам.

Фладексин е нова форма на пироксикам, при която активното вещество се намира в комплекс с бета-циклодекстрин. Бета-циклодекстрин е цикличен олигозахарид, получен при ензимна хидролиза на нишесте. Поради специфичната си химична структура, бета-циклодекстрин може да образува инклузионни комплекси с различни лекарства (“молекулна инкапсулация”). Това подобрява някои техни свойства като разтворимост, стабилност и бионаличност.

Пироксикам бета-циклодекстрин е много добре разтворим във вода и след перорално приложение се резорбира по-добре от пироксикам.

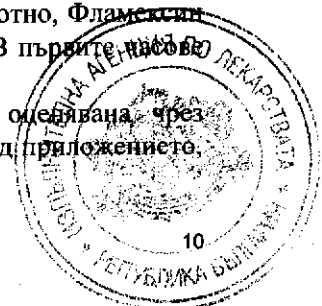
Подобрената разтворимост води до бързо увеличение на плазмените концентрации на пироксикам и до по-бързо достигане на максималните плазмени нива, което клинично се изразява с постигане на по-бързо начало и по-висок интензитет на аналгетичния и противовъзпалителен ефект.

Няма промени в продължителността на плазмения полуживот на Фладексин по отношение на пироксикам, което позволява еднократен дневен прием на лекарството.

Фармакодинамичните и фармакокинетични свойства на Фладексин го правят подходящ за лечение на много болезнени ревматични и/или възпалителни заболявания, които сериозно повлияват общото състояние и нормалната активност, в случаите когато е необходимо да се постигне бърз и интензивен терапевтичен ефект.

При тест с индуциран с *carrageenin* оток на лапичка на експериментално животно, Фладексин предизвиква по-бърз противовъзпалителен ефект в сравнение с пироксикам. В първите дни след перорално приложение, Фладексин е 2-3 пъти по-активен от пироксикам.

Аналгетичната активност на Фладексин при перорално приложение, е осъществявана чрез фенилхинон - индуциран “*writhing test*” върху мишки. На 5-тата минута след приложението,



максималният инхибиторен ефект на Фладексин е 99 %, сравнено със 78 % за пироксикам. Активността на двете вещества остава непроменена два часа след приложението.

Стойностите на терапевтичния индекс за Фладексин и пироксикам са изчислени чрез отношението на противовъзпалителните ефекти, оценени чрез тест с индуциран с *carrageenin* оток на лапичка на плъх, към ефектите на гастро-интестинално дразнене при същия животински вид.

При перорално приложение, Фладексин има 2.65 пъти по-висок терапевтичен индекс от пироксикам. Подобрената гастро-интестинална поносимост на Фладексин е доказана при хора от резултатите получени от 3 двойно-слепи контролирани клинични проучвания, при които наличието на кръв във фекалиите се определя по метода на ^{51}Cr -белязани еритроцити. Продължителността на всички проучвания е 28 дни. Към края на 4-тата седмица, в две от проучванията е наблюдавано статистически значимо понижение на поява на кръв във фекалиите на пациентите, приемали Фладексин, а при третото проучване това се наблюдава като тенденция без статистическа значимост.

В друго проучване е сравнявана стомашната поносимост на Фладексин, обикновен пироксикам, индометацин и плацебо при перорално приложение за 14 дни; оценявана е максималната разлика в стомашния потенциал (max GPD). Фладексин показва по-слаби ефекти върху този параметър от пироксикам и индометацин, като съществува положителна корелация между максималната разлика в стомашния потенциал и ендоскопската оценка.

Фладексин показва по-благоприятно съотношение между фармакодинамична активност и гастроинтестинална токсичност от обикновения пироксикам.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на Фладексин се резорбира само активното вещество пироксикам, а не самия комплекс.

Проучвания върху здрави доброволци доказват, че при перорално приложение на еквивалентни дози (съответстващи на 20 mg пироксикам), максимални плазмени концентрации на пироксикам се достигат много по-бързо с Фладексин (за около 30 - 60 min, сравнено с 2 h за обикновен пироксикам).

Стойностите на *Kel* и времето на полуживот на Фладексин не се различават съществено от тези на обикновения пироксикам, защото комплекса с бета-циклодекстрин повлиява само резорбционната, а не елиминационата кинетика.

Бъбречната екскреция на активното вещество за всички лекарствени форми на Фладексин и за обикновения пироксикам е около 10 % от приложената доза, за период от 72 h.

След перорално приложение на комплекса, непроменен бета-циклодекстрин не се открива в плазмата или в урината. Бета-циклодекстрин се метаболизира от бактериалната микрофлора в дебелото черво до линейни декстрини, малтоза и глюкоза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

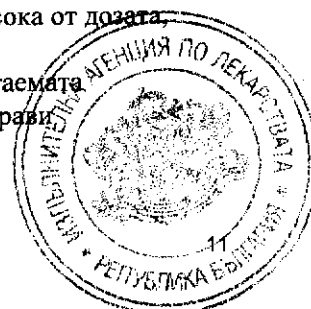
Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Както и при другите инхибитори на простагландиновия синтез, приложен през бременността при животни, пироксикам повишава честотата на дистоция и удължаване на раждането.

Прилагането на НСПВС на бременни плъхове, може да доведе до констрикция на дуктус артериозус при плода. Гастро-дуоденалната токсичност се увеличава през последния триместър на бременността.

Неклиничните проучвания показват някои ефекти, като стомашно-чревни лезии и бъбречна папиларна некроза, при използване на максимално доза около 60 пъти по-висока от дозата, предвидена за хора.

Тези ефекти са наблюдавани при дози, многократно превишаващи предполагаемата максимална експозиция при хора, затова от тези резултати не може да се направи екстраполация със значимост за клиничната практика.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки:

Съдържа още: кросповодон, натриев нишестен гликолат, колоиден безводен силиций, прежелатинизирано нишесте, магнезиев стеарат.

Прах за перорален разтвор:

Съдържа още: цитрусов аромат, колоиден безводен силиций.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

Този срок е валиден при правилно съхранение в неотворена опаковка.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетки - Първична опаковка: PVC/PVDC блистери, запечатани с Al/PVDC. Вторична опаковка: картонена кутия с 10 или 20 таблетки.

Саше – Първична опаковка: термично споени сашета от хартия/алуминий/полиетилен с ниска плътност, с разделителна линия по средата. Вторична опаковка: картонена кутия с 10 или 20 сашета с разделителна линия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000196

20000197

9. ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12/04/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври, 2022

