

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flamexin 20 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 tableta obsahuje 191,2 mg piroxikam-betacyklodextrínu, čo zodpovedá 20 mg piroxikamu.

Pomocné látky so známym účinkom: 102,87 mg monohydrátu laktózy, sodík.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Hexagonálne tablety svetložltej farby s deliacou ryhou. Deliaci ryha slúži na rozdelenie lieku na dve rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Flamexin 20 mg je indikovaný dospelým na úľavu od príznakov osteoartritídy, reumatoidnej artritídy alebo ankylózne spondylitídy. V prípade indikácie NSAID (nesteroidné antiflogistiká) liekov, Flamexin 20 mg kvôli svojmu profilu bezpečnosti (pozri časť 4.2, 4.3 a 4.4) nemá byť liekom prvej voľby.

Rozhodnutie lekára predpísať Flamexin 20 mg musí vychádzať z individuálneho posúdenia celkových rizík každého pacienta (pozri časť 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Predpísanie Flamexinu 20 mg má byť iniciované lekármi so skúsenosťami v diagnostickom zhodnotení a liečbe zápalových stavov alebo degeneratívnych reumatických ochorení.

Maximálna denná odporúčaná dávka je 20 mg.

Starší pacienti

Starší pacienti môžu horšie tolerovať nežiaduce účinky, preto sa títo pacienti majú pozorne sledovať. Rovnako ako u iných NSAID je potrebná zvýšená opatrnosť u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek, pečene a srdca.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na rozsiahle vylučovanie piroxikamu a jeho biotransformačných produktov obličkami sa majú u pacientov s poruchou funkcie obličiek zvážiť nižšie dávky piroxikamu a títo pacienti sa majú starostlivo sledovať. U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou je Flamexin kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene nie je potrebné zníženie dávky požadované. U pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou je Flamexin kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Liek sa má podať s jedlom alebo po jedle a zapíť dostatočným množstvom vody.

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním minimálnej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na zvládnutie symptómov. Prínos a tolerancia liečby majú byť prehodnotené do 14 dní.

V prípade, že pokračovanie v liečbe sa považuje za nevyhnutné, liečba musí byť sprevádzaná častou kontrolou.

Keďže sa preukázalo, že použitie piroxikamu sa spája so zvýšeným rizikom gastrointestinálnych komplikácií, prípadnú potrebu kombinovanej liečby s gastro-protektívnymi látkami (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) je potrebné starostlivo zvážiť, obzvlášť u starších pacientov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza gastrointestinálnej ulcerácie, krvácania alebo perforácie.
- Pacienti s anamnézou gastrointestinálnych ochorení, ktoré majú sklon ku krvácaniu ako sú ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, gastrointestinálny karcinóm alebo divertikulitída.
- Pacienti s aktívnym peptickým vredom, zápalovým gastrointestinálnym ochorením alebo gastrointestinálnym krvácaním.
- Súbežné užívanie s inými NSAID liekmi, vrátane COX-2 selektívnych NSAID a kyseliny acetylsalicylovej v analgetických dávkach. Keďže je možná skrížená precitlivosť s kyselinou acetylsalicylovou a inými liekmi NSAID, Flamexin 20 mg sa nemá podávať pacientom, u ktorých kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID lieky vyvolali astmu, rinitídu, nazálnu polypózu, angioedém alebo urtikáriu.
- Súbežné užívanie s antikoagulanciami.
- Anamnéza závažných alergických liekových reakcií akéhokoľvek typu, predovšetkým kožných reakcií ako sú erythema multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza.
- Predchádzajúce kožné reakcie (bez ohľadu na závažnosť) vyvolané piroxikamom, inými liekmi zo skupiny NSAID alebo inými liekmi.
- Pacienti so závažným zlyhávaním srdca.
- Pacienti so závažnými hepatálnymi a renálnymi ochoreniami.
- Pacienti so závažnými hematologickými ochoreniami alebo hemoragickou diatézou.
- Tretí trimester tehotenstva (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa majú minimalizovať užívaním minimálnej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na zvládnutie symptómov.

Klinický prínos a tolerancia musia byť pravidelne prehodnocované a pri prvom príznaku kožných reakcií alebo relevantných gastrointestinálnych udalostí sa má liečba okamžite prerušiť.

Gastrointestinálne účinky (GI), riziko gastrointestinálnej ulcerácie, krvácania a perforácie

NSAID lieky vrátane Flamexinu 20 mg môžu spôsobiť závažné gastrointestinálne udalosti vrátane krvácania, ulcerácie a perforácie žalúdka, tenkého alebo hrubého čreva, ktoré môžu byť fatálne.

U pacientov liečených NSAID liekmi sa môžu tieto závažné nežiaduce reakcie vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, a to s varovnými príznakmi alebo bez nich.

Expozícia NSAID liekov, či už počas krátkeho alebo dlhého obdobia má za následok zvýšené riziko gastrointestinálnych udalostí. Štúdie naznačujú, že Flamexin 20 mg v porovnaní s inými NSAID liekmi sa môže spájať s vysokým rizikom závažnej gastrointestinálnej toxicity.

Pacienti so závažnými rizikovými faktormi pre závažné gastrointestinálne udalosti môžu byť Flamexinom 20 mg liečení iba po starostlivom zvážení (pozri časť 4.3 a nižšie).

Prípadná potreba kombinovanej liečby s gastro-protektívnymi látkami (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) sa musí starostlivo zvážiť (pozri časť 4.2).

Závažné gastrointestinálne komplikácie

Identifikácia rizikových pacientov

Riziko vzniku rozvoja závažných gastrointestinálnych komplikácií s vekom narastá. Vek nad 70 rokov sa spája s vysokým rizikom komplikácií. Potrebné je vyhnúť sa podávaniu lieku pacientom starším ako 80 rokov. U pacientov súbežne užívajúcich perorálne kortikosteroidy, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo protidoštičkové lieky ako je kyselina acetylsalicylová v nízkej dávke, ako aj u pacientov, ktorí požívajú nadmerné množstvo alkoholu, je zvýšené riziko závažných gastrointestinálnych komplikácií (pozri nižšie a časť 4.5). Ako u iných NSAID liekov, použitie Flamexinu 20 mg v kombinácii s protektívnymi látkami (misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) sa musí u týchto rizikových pacientov zvážiť.

Pacienti a lekári počas liečby Flamexinom 20 mg musia byť stále obozretní k znakom a príznakom gastrointestinálnej ulcerácie a/alebo krvácania. Pacienti musia byť upozornení na to, že akékoľvek nové alebo neobvyklé abdominálne symptómy majú nahlásiť.

Ak počas liečby vzniklo podozrenie na gastrointestinálne komplikácie, liečbu Flamexinom 20 mg je potrebné okamžite prerušiť a zvážiť ďalšie klinické zhodnotenie a liečbu.

Kožné reakcie

Pri užívaní piroxikamu boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS syndróm).

Pacienti majú byť poučení o príznakoch kožných reakcií a starostlivo sledovaní.

Najväčšie riziko výskytu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, DRESS syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy je počas prvých týždňov liečby.

Ak sa vyskytnú príznaky Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, DRESS syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (napr. postupne sa šíriace kožné vyrážky často s pľuzgiermi alebo poškodenie slizníc) liečba piroxikamom sa musí ukončiť.

Najlepšie výsledky pri zvládnutí Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, DRESS syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy sú pri včasnej diagnóze a okamžitom vysadení akéhokoľvek podozrivého lieku. Skoré ukončenie liečby je spojené s dobrou prognózou.

Ak sa pri užívaní piroxikamu vyskytne Stevensov-Johnsonov syndróm, DRESS syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza, pacient už nesmie nikdy znovu užívať piroxikam.

S piroxikamom sa hlásili prípady fixného liekového exantému (*fixed drug eruption*, FDE).

Piroxikam sa nesmie znovu podávať pacientom, ktorí majú v anamnéze FDE súvisiaci s piroxikamom. Mohlo by dôjsť k potenciálnej krížovej reaktivite s inými oxikamami.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným zlyhávaním srdca sa vyžaduje vhodné monitorovanie a usmernenie, pretože v súvislosti s terapiou NSAID liekov boli hlásené edémy a retencia tekutín.

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID liekov (obzvlášť vysoké dávkovanie a dlhodobá liečba) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda). Nie je dostatok údajov, aby sa takéto riziko vylúčilo pri používaní piroxikamu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca, potvrdenou ischemickou chorobou srdca a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením môžu byť liečení Flamexinom 20 mg po starostlivej úvahe. Podobné starostlivé zváženie je nevyhnutné urobiť pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

Porucha funkcie obličiek

Boli hlásené reverzibilné zvýšenia hladín dusíku, močoviny a kreatinínu v krvi.

Zriedkavo bolo hlásené, že NSAID spôsobili intersticiálnu nefritídu, glomerulárnu nefritídu, renálnu papilárnu nekrózu a nefrotický syndróm. Znižujú syntézu renálneho prostaglandínu, ktorý hrá podpornú úlohu pri udržiavaní renálnej perfúzie u pacientov so zníženým krvným objemom a prietokom krvi obličkami. U týchto pacientov sa pri užívaní NSAID môže urýchliť rozvoj poškodenia obličiek, ktorému sa zamedzí ukončením liečby NSAID. Pacienti, u ktorých je riziko takejto reakcie najvyššie, sú pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním, cirhózou pečene, nefrotickým syndrómom a s už existujúcim renálnym ochorením. Títo pacienti majú byť starostlivo monitorovaní počas liečby s NSAID.

U pacientov so značnou dehydratáciou sa liečba piroxikamom má začať veľmi opatrne.

Piroxikam sa má podávať s opatnosťou u pacientov s nefropatiou.

Účinky na pečeň

Piroxikam môže spôsobiť smrteľnú hepatitídu a žltacku. Aj keď sa takéto reakcie vyskytujú zriedkavo, užívanie piroxikamu sa má ukončiť, keď sa výsledky odchýlia od výsledkov testov funkcie pečene alebo ak sa zhoršia, alebo ak sa vyvinú klinické prejavy a príznaky ochorenia pečene alebo ak sa objavia systémové príznaky (napr. eozinofília, vyrážka atď.)

Maskovanie príznakov sprievodných infekcií

Flamexin môže maskovať príznaky infekcie, čo môže viesť k neskorému začatiu vhodnej liečby, a tým k zhoršeniu následkov infekcie. Keď sa Flamexin podáva na zmiernenie horúčky alebo bolesti súvisiacich s infekciou, odporúča sa monitorovanie infekcie. Ak príznaky infekcie pretrvávajú alebo sa zhoršujú v inom ako nemocničnom prostredí, pacient sa má poradiť s lekárom.

Iné

Flamexin 20 mg sa musí podávať opatrne u pacientov s redukovanými hepatálnymi a renálnymi funkciami, renálnou hypoperfúziou, prekonanými alebo súbežnými hematologickými ochoreniami, u pacientov liečených diuretikami a u starších pacientov. Vo všetkých týchto prípadoch sa odporúča periodicky monitorovať klinické a laboratórne parametre, predovšetkým počas liečby vyššími dávkami alebo pri dlhodobej liečbe.

Kvôli interakciám s metabolizmom kyseliny arachidónovej liek môže indukovať ataky bronchospazmov, tiež šok a iné alergické reakcie u astmatických alebo predisponovaných pacientov.

Odporúča sa často kontrolovať hladiny krvnej glukózy u diabetických pacientov.

Piroxikam, podobne ako iné NSAID lieky, spôsobuje pokles agregácie trombocytov a predlžuje čas krvácania; toto sa musí vziať do úvahy pri krvných testoch vtedy, keď je pacient súbežne liečený inhibítormi agregácie trombocytov. Keďže pri liečbe nesteroidovými antiflogistikami boli pozorované niektoré očné zmeny, odporúča sa realizovať periodické oftalmologické kontroly.

Flamexin obsahuje laktózu a sodík.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou by nemali užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kyselina acetylsalicylová a iné nesteroidné protizápalové lieky: tak ako u iných liekov skupiny NSAID, potrebné je vyhnúť sa použitiu piroxikamu spolu s kyselinou acetylsalicylovou alebo súbežnému použitiu s inými NSAID liekmi vrátane iných liekových foriem obsahujúcich piroxikam, keďže nie sú dostatočné údaje, ktoré by dokázali, že takáto kombinácia vyvolá ďalšie zlepšenie v porovnaní s použitím samotného piroxikamu. Navyše, potenciál nežiaducich účinkov by bol vyšší (pozri časť 4.4). Štúdie na ľuďoch preukázali, že súbežné použitie piroxikamu a kyseliny acetylsalicylovej znižuje plazmatické koncentrácie piroxikamu približne na 80 % obvyklej hodnoty. Piroxikam, podobne ako iné nesteroidné protizápalové lieky, znižuje agregáciu krvných doštičiek a predlžuje čas krvácania. Tento účinok je potrebné mať na pamäti pri určovaní časov krvácania.

Kortikosteroidy: zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá: NSAID lieky, vrátane piroxikamu, môžu zosilniť nežiaduce účinky antikoagulancií, akým je warfarín. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu piroxikamu a antikoagulancií ako je warfarín (pozri časť 4.3).

Antiagregačné lieky a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Keďže piroxikam sa vyznačuje vysokou väzbou na plazmatické proteíny, môže sa očakávať vytesnenie iných liečiv, ktoré sa viažu na proteíny. Preto je potrebné pacientov liečených inými liekmi s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny prísne monitorovať kvôli možnej potrebe zmeny dávkovania.

Po podaní cimetidínu bola absorpcia piroxikamu mierne zvýšená. Toto zvýšenie však nebolo významné.

Antihypertenzíva vrátane diuretík, inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE), antagonistov angiotenzínu II (AIIA) a betablokátorov: NSAID môžu znižovať účinnosť diuretík a iných antihypertenzív vrátane ACE inhibítorov, AIIA a betablokátorov. U pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti s poškodenou funkciou obličiek) môže súčasné podávanie ACE inhibítora alebo AIIA a/alebo diuretík s inhibítorom cyklooxygenázy zhoršiť funkciu obličiek, vrátane možnosti akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Výskyt týchto interakcií sa má zväziť u pacientov užívajúcich piroxikam s ACE inhibítorom alebo AIIA a/alebo diuretikami, preto pri súbežnom používaní týchto liekov je potrebná opatrnosť, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a potreba monitorovania funkcie obličiek sa má posúdiť pri začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

V prípade súbežného užívania liekov obsahujúcich draslík, alebo diuretík spôsobujúcich retenciu kálie, existuje ďalšie riziko zvýšenia sérových hladín draslíka.

Lítium: bolo hlásené, že NSAID vrátane piroxikamu zvyšujú plazmatickú koncentráciu lítia v rovnovážnom stave, preto pri začatí, úprave alebo ukončení liečby piroxikam-betacyklodextrínom je potrebné monitorovanie hladín lítia.

Príznaky intoxikácie lítiom zahŕňajú rozsah od nevoľnosti, vracania, letargie, tremoru a únavy (mierne) cez zmätenosť, agitáciu, delírium, tachykardiu a hypertóniu (stredne závažné) až po kómu, záchvaty, hypertermiu a hypotenziu (závažné).

Súbežné podávanie NSAID liekov s chinolónovými derivátmi sa neodporúča u ľudí s predispozíciou ku krčom.

Pri súbežnom užívaní NSAID liekov s cyklosporínom a takrolimom je možné zvýšené riziko nefrotoxicity, preto je potrebné monitorovať funkciu obličiek.

Údaje dostupné z modelov na potkanoch naznačujú, že piroxikam-betacyklodextrín môže znížiť účinnosť vnútromaternicového telieska. Klinická relevancia tejto interakcie je neznáma.

Antacidá: súbežné užívanie piroxikamu a antacid nemá vplyv na plazmatické koncentrácie piroxikamu.

Srdcové glykozidy (digoxín alebo digitoxín): NSAID lieky môžu zhoršovať srdcové zlyhávanie, znižovať rýchlosť glomerulárnej filtrácie a zvyšovať hladinu srdcových glykozidov v plazme. Súbežné užívanie piroxikamu s digoxínom alebo digitoxínom nemá vplyv na plazmatické koncentrácie iných liekov alebo piroxikamu.

Mifepriston: NSAID môžu interferovať s mifepristonom navodeným ukončením tehotenstva
Kolestyramín: zrýchlenie vylučovania piroxikamu.

Fenytoín: z dôvodu možného zvýšenia hladín fenytoínu v krvi je vhodná kontrola a v prípade potreby, ak sa liečba piroxikamom začína, mení alebo ukončuje, sa odporúča úprava dávky.

Probenecid: oneskorenie vylučovania piroxikamu. To môže viesť k zvýšeniu koncentrácie piroxikamu v plazme a tým k zosilneniu nežiaducich účinkov. Je potrebná opatrnosť.

Fenobarbital: znižuje hladinu alebo účinky piroxikamu.

Slabí metabolizéri substrátov CYP2C9

Pacienti, o ktorých je známe alebo existuje podozrenie, že sú slabými metabolizátormi CYP2C9 na základe predchádzajúcich skúseností/anamnézy s inými substrátmi CYP2C9, sa má piroxikam podávať s opatrnosťou, pretože môžu mať abnormálne vysoké plazmatické hladiny v dôsledku zníženého metabolického klirensu (pozri časť 5.2).

Počas liečby Flamexinom 20 mg je potrebné sa vyhnúť konzumácii alkoholu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie piroxikamu od 20. gestačného týždňa môže spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, pričom väčšina z nich po ukončení liečby ustúpila. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa piroxikam nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak piroxikam užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a trvanie liečby čo najkratšie.

Po expozícii piroxikamu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba piroxikamom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

u matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibíciu kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je piroxikam kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3).

Dojčenie

Štúdia naznačuje, že piroxikam sa objavuje v materskom mlieku približne vo výške 1 % až 3 % plazmatických koncentrácií matky. Počas liečby až do 52 dní sa nevyskytla žiadna akumulácia piroxikamu v mlieku v porovnaní s akumuláciou v plazme.

Užívanie Flamexinu 20 mg sa neodporúča u dojčiacich matiek, pretože klinická bezpečnosť u novorodencov nebola stanovená

Fertilita

Užívanie Flamexinu môže poškodiť ženskú plodnosť a preto sa neodporúča užívať u žien, ktoré sa snažia otehotniť.

U žien, ktoré majú problém otehotniť alebo u ktorých prebieha vyšetrovanie plodnosti, má sa zvážiť ukončenie užívania piroxikamu.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Flamexin 20 mg môže zmeniť stav bdelosti v takom rozsahu, že môže ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky uvedené nižšie a sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	anémia, trombocytopénia, leukopénia, eozinofília
	neznáme	aplastická anémia, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	neznáme	anafylaxia, sérová choroba
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	anorexia, hyperglykémia
	menej časté	hypoglykémia
	neznáme	retencia vody
Psychické poruchy	neznáme	depresia, abnormálne sny, halucinácie, nespavosť, stavy zmätenosti, zmeny nálady nervozita
Poruchy nervového systému	časté	závrat, bolesť hlavy, ospalosť
	neznáme	parestézia, aseptická meningitída
Poruchy oka	menej časté	rozmazané videnie
	neznáme	podráždené oko, opuchnuté oči
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo, tinitus
	neznáme	poškodenie sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	palpitácie
	neznáme	srdcové zlyhanie, arteriálne trombotické príhody
Poruchy ciev	neznáme	hypertenzia, vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína	neznáme	dyspnoe, bronchospazmus, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	abdominálne ťažkosti, bolesť brucha, zápcha, hnačka, diskomfort alebo bolesť v epigastriu, flatulencia, nauzea, vracanie, porucha trávenia
	menej časté	stomatitída
	neznáme	gastritída, gastrointestinálne krvácanie, gastrointestinálna perforácia, meléna, hemateméza, peptický vred, pankreatitída, suchosť v ústach
Poruchy pečene a žľových ciest	neznáme	žltacka, hepatitída

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, pruritus
	veľmi zriedkavé	závažné kožné nežiaduce reakcie: Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4).
	neznáme	alopécia, angioedém, exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, onycholýza, fotosenzitívne reakcie, urtikária, vezikulobulózne reakcie, netrombocytopenická purpura, fixný liekový exantém (pozri časť 4.4), DRESS syndróm.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	znížená fertilita u žien
Poruchy obličiek a močových ciest	zriedkavé	intersticiálna nefritída, renálna papilárna nekróza, nefrotický syndróm, zlyhanie obličiek
	neznáme	glomerulonefritída
Celkové poruchy	časté	edém
	neznáme	nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšenie transamináz, zvýšenie hmotnosti
	neznáme	zníženie hmotnosti, zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy, pozitívne antinukleárne protilátky, znížená hladina hemoglobínu a hematokritu

Počas liečby NSAID boli hlásené: edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie. Je potrebné mať na pamäti možnosť vyvolania kongestívneho srdcového zlyhania, predovšetkým u starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie srdca.

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na to, že užívanie niektorých NSAID liekov (obzvlášť dlhodobé vysoké dávkovanie) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda, pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania

Pozorujú sa prevažne príznaky podráždenia gastrointestinálneho traktu, ako je nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu, ako aj závraty, bolesť hlavy, zmätenosť, tinnitus a hyperventilácia s respiračnou alkalózou. V neskorších štádiách sa môže vyskytnúť útlm centrálného nervového systému, hyperpyrexia, respiračná a metabolická acidóza, toxický obehový kolaps, renálna dysfunkcia (hematúria, proteinúria, akútne zlyhanie obličiek) a porucha funkcie pečene (hypoprotrombinémia). Medzi ďalšie komplikácie patrí mozgový a pľúcny edém, zvýšená náchylnosť na záchvaty a kóma. U detí je možná hypoglykémia.

Liečba predávkovania

V prípade predávkovania Flamexinom 20 mg je nevyhnutná podporná a symptomatická liečba. Perorálne podanie živočíšneho uhlia môže redukovať absorpciu piroxikamu.

Hoci sa doteraz neuskutočnili žiadne štúdie, pri eliminácii piroxikamu pravdepodobne nebude užitočná hemodialýza, pretože liek sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, oxikamy

ATC kód: M01AC01

Mechanizmus účinku

Piroxikam patrí do skupiny N-heterocyklických karboxamidov na báze benzotiazínu a je látkou zo skupiny NSAID, oxikamov. Piroxikam má protizápalovú, analgetickú a antipyretickú aktivitu, farmakologické účinky sú podobné ako u iných nesteroidných protizápalových liekov.

Flamexin 20 mg je forma piroxikamu, v ktorej sa účinná látka viaže s betacyklodextrínom. Betacyklodextrín je cyklický oligosacharid derivovaný enzymatickou hydrolýzou z obyčajného škrobu. Vďaka svojej chemickej štruktúre môže betacyklodextrín tvoriť inklúzne komplexy (molekulárna enkapsulácia) s rôznymi liečivami a tak zlepšovať niektoré ich vlastností ako sú rozpustnosť, stabilita a biologická dostupnosť.

Piroxikam-betacyklodextrín po perorálnom a rektálnom podaní sa vyznačuje vysokou rozpustnosťou vo vode a rýchlejšou absorpciou v porovnaní s bežným piroxikamom.

Farmakodynamické účinky

Zvýšená rozpustnosť spôsobuje rýchlejšie dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií, čo sa klinicky prejavuje rýchlejšim nástupom a intenzívnejším analgetickým a protizápalovým účinkom. Vzhľadom na vlastnosti samotnej molekuly piroxikamu, ktorého dlhý plazmatický polčas nie je zmenený, Flamexin 20 mg je vhodný k podávaniu jedenkrát za deň.

Vďaka svojim farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostiam je Flamexin 20 mg vhodný na liečbu obzvlášť bolestivých reumatických a/alebo zápalových ochorení, ktoré závažne ovplyvňujú celkový stav a normálnu aktivitu pacienta a kde je nevyhnutné dosiahnuť rýchly a efektívny terapeutický účinok.

V experimentálnom teste indukcie edému končatín laboratórnych zvierat karagenínom Flamexin 20 mg v porovnaní s bežným piroxikamom vykazoval rýchlejší nástup protizápalovej aktivity; v prvých hodinách po podaní, buď perorálnou alebo rektálnou cestou, bol Flamexin 20 mg v skutočnosti 2 až 3-krát aktívnejší než piroxikam.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Flamexin 20 mg pri perorálnom podaní mal terapeutický index 2,65-krát vyšší než perorálne podaný bežný piroxikam; terapeutický index Flamexinu 20 mg podaného rektálnou cestou bol 2,31-krát vyšší než Flamexinu 20 mg perorálnou cestou.

Zlepšená gastrointestinálna tolerabilita piroxikam-betacyklodextrínu sa potvrdila u ľudí v troch dvojito zaslepených štúdiách, v ktorých bola hodnotená strata krvi stolicou použitím techniky ⁵¹Cr značkovaných erytrocytov. Vo všetkých štúdiách liečba trvala najmenej 28 dní. Dve štúdie vykázali významný rozdiel v stratách krvi stolicou na konci 4-týždňového intervalu sledovania; tretia štúdia vykázala porovnateľný trend.

V ďalšej štúdii sa hodnotila žalúdočná tolerabilita Flamexinu 20 mg v porovnaní s bežným piroxikamom, indometacínom a placebom počas 14-dňového obdobia. Taktiež boli stanovované transmukózne potenciálové rozdiely (GPD_{max}). Piroxikam-betacyklodextrín javil slabší účinok na tento parameter než bežný piroxikam alebo indometacín a existovala pozitívna korelácia medzi GPD_{max} a endoskopickým skóre.

Záverom možno konštatovať, že Flamexin 20 mg disponuje priaznivejším farmakodynamickým profilom a gastrotoxicitou než bežný piroxikam.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri perorálnom alebo rektálnom podaní Flamexinu 20 mg sa absorbuje len samotný piroxikam, nie celý komplex.

Štúdie na zdravých dobrovoľníkoch preukázali, že po jednorazovom perorálnom podaní ekvivalentných dávok (20 mg piroxikamu) sa maximálna plazmatická koncentrácia Flamexinu dosiahla skôr s Flamexinom 20 mg (30-60 minút, v porovnaní v priemere s 2 hodinami u ekvivalentu bežného piroxikamu pri perorálnom podaní, a do 2 hodín v porovnaní so 6-7 hodinami u ekvivalentu bežného piroxikamu pri rektálnom podaní).

Biotransformácia a distribúcia

Po užití, komplex piroxikam- β -cyklodextrín rýchlo disociuje, takže medzi voľným a viazaným piroxikamom sa vytvorí dynamická rovnováha, ktorá je silne posunutá smerom k voľnému piroxikamu. Lipofilná povaha absorpcie piroxikamu a silná väzba liečiva na plazmatické bielkoviny prispievajú k tomu, že β -cyklodextrín slúži ako nosič a prenáša piroxikam cez vodné médium do lipofilných absorpčných miest v gastrointestinálnom trakte. Komplex piroxikam- β -cyklodextrín teda disociuje presystémovo a absorbuje sa len voľný piroxikam, nie tento komplex, a ani β -cyklodextrín. Metabolizmus piroxikamu je sprostredkovaný prevažne cytochrómom P450 CYP 2C9 v pečeni. Jednou z dôležitých metabolických ciest je hydroxylácia pyridylového kruhu vedľajšieho reťazca piroxikamu, po ktorej nasleduje konjugácia s kyselinou glukurónovou a eliminácia močom.

Samotný betacyklodextrín nebol po perorálnom podaní komplexu zistiteľný ani v plazme ani v moči. Betacyklodextrín sa metabolizuje v hrubom čreve bakteriálnou mikroflórou na lineárne dextríny, maltózu a glukózu.

Eliminácia

Parametre eliminácie, K_{el} a polčas sa nelíšili od ekvivalentu bežného piroxikamu, nakoľko tvorba komplexu piroxikamu s betacyklodextrínom ovplyvňuje iba absorpčnú a nie eliminačnú kinetiku. Vylučovanie účinnej látky močom počas 72 hodín pre všetky formy Flamexinu 20 mg a ekvivalent bežného piroxikamu je asi 10 % podanej dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

LD₅₀ (potkany): 298 mg/kg (perorálne); > 214 mg/kg (rektálne)

LD₅₀ (myši): 167 mg/kg (perorálne);

LD₅₀ (prasatá): 270 mg/kg (perorálne)

LD₅₀ (králiky): 232 mg/kg (perorálne)

Subakútna toxicita

Opice (28 dní, perorálne): 1,2-4,0 mg/kg/deň bolo dobre tolerované;

12-36 mg/kg/deň: výskyt gastrických lézií, signifikantné len pri najvyššom dávkovaní.

Chronická toxicita

Potkany (26 týždňov, perorálne): 0,6 mg/kg/deň bolo dobre tolerované;

1,9 a 6,0 mg/kg/deň: znaky gastrickej a renálnej toxicity. Po 8-týždňovom prerušení anémia, leukocytóza, neutrofilia a renálne, splenické a gastroenterické lézie vymizli.

Opice (26 týždňov, perorálne): 1,2 mg/kg/deň: veľmi dobrá tolerancia;

4,0 a 12,0 mg/kg/deň: mierne alebo stredné príznaky renálnej toxicity, prechodné pri nižšej dávke.

Teratogenéza a fetálna toxicita

Štúdie realizované na niektorých druhoch zvierat (králiky a potkany) nepreukázali embryo-fetálnu toxicitu a teratogénu, účinkov na plodnosť, reprodukčné funkcie a tehotenstvo.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* testy neposkytli dôkaz o mutagénnych alebo karcinogénnych účinkoch, alebo o vplyve na imunitný systém.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
krospovidón
sodná soľ karboxymetylškrobu
koloidný hydratovaný oxid kremičitý
predželatínový kukuričný škrob
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorňý obal: PVC/PVDC blistre zapečatené Al/PVDC fóliou.
Veľkosť balenia: 10, 20, 30 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0114/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. januára 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026