

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЛАМЕКСИН 20 mg таблетки
ФЛАМЕКСИН 20 mg прах за перорален разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2127-8, 22.05.08
Одобрено:	16 / 15.04.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетки

Всяка таблетка съдържа:

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

Прах за перорален разтвор

Всяко саше с прах за перорален разтвор съдържа:

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки, прах за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

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

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

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

Максималната препоръчвана 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.



Начин на приложение: виж. т. 6.6.

4.3. Противопоказания

- 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, дивертикулитис
- Пациенти с активна пептична язва, възпалителни гастроинтестинални заболявания или гастроинтестинално кървене
- 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.
- Свръхчувствителност към активното вещество. Предходни кожни реакции (без значение на тежестта) към пироксикам, други НСПВС и други лекарства.

Употреба при деца: няма достатъчно опит от практиката за употребата на Фламексин при деца.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Нежеланите ефекти могат да се намалят чрез използване на минималната ефективна доза за най-кратко време на приложение, необходимо за осъществяване на контрол върху симптомите.

Клиничната полза и поносимост трябва да бъдат преразглеждани периодично, като лечението трябва незабавно да бъде преустановено при първа проява на кожни реакции или клинично значими гастроинтестинални прояви.

Гастроинтестинални ефекти, риск от гастроинтестинална язва, кървене или перфорация

НСПВС, включително пироксикам могат да причинят сериозни гастроинтестинални прояви, включително 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 наблюдения върху употребата на пироксикам показват, че приложението му може да бъде свързано с повишен риск от сериозна гастроинтестинална токсичност, подобно на другите НСПВС.



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

Трябва да се има предвид евентуална необходимост от комбинирана терапия с гастро-протективни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа, виж 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. Приложението при пациенти над 80 години трябва да се избягва.

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

При приложение на пироксикам се препоръчва повишено внимание от страна на пациентите и лекарите по отношение на признаци и симптоми за гастроинтестинални улцерации и/или кървене. Необходимо е пациентите 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 предвиди допълнителна клинична преценка и лечение.

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 (виж т. 4. 8). Данни от наблюдения предполагат, че употребата на пироксикам може да бъде свързана с по- висок риск от сериозни нежелани кожни реакции, отколкото при други НСПВС, производни на оксикамите. Пациентите са изложени на най-висок риск от развитие на тези реакции в началото на курса на лечение. Началото на реакцията се наблюдава при най-голяма част от случаите по време на първия месец от лечението. Приемът на пироксикам трябва да се преустанови при първата проява на кожно зачервяване, мукозни лезии или какъвто и да е друг признак на свръхчувствителност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Както и при други НСПВС, едновременната употреба на пироксикам с ацетилсалицилова киселина или с други НСПВС, вкл. други форми с пироксикам трябва да се избягва, тъй като няма достатъчно доказателства, че комбинацията води до по-добри ефекти, отколкото самостоятелното приложение на лекарството; при това комбинацията води до по- изразени нежелани лекарствени реакции (виж т. 4.4). Проучвания при хора показват, че



едновременната употреба на пироксикам и ацетилсалицилова киселина понижава плазмената концентрация на пироксикам до 80 % от обичайното ниво. Кортикостероиди: повишен риск от гастроинтестинална улцерация или кървене (виж т. 4.4).

Антикоагуланти: НСПВС, вкл. пироксикам могат да повишат ефектите на антикоагулантите, напр. варфарин. Затова, едновременното приложение на пироксикам с антикоагуланти като варфарин трябва да се избягва (виж т. 4.3).

Тромбоцитни антиагреганти и селективни инхибитори на серотониновия реџптейк (SSRIs): повишен риск от гастроинтестинално кървене (виж т. 4.4).

4.6. Бременност и кърмене

Употребата на лекарствения продукт е противопоказана в случаи на установена или предполагаема бременност, по време на кърмене и при деца.

Употреба в педиатричната практика: няма достатъчно опит за употреба на Фламексин при деца.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарственият продукт може да повлияе активното внимание до такава степен, че шофирането и работата с машини, които изискват бързи реакции могат да се влошат.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най - често срещани нежелани лекарствени реакции са гастроинтестиналните нарушения. Те включват гадене, стомашни нарушения, констипация, диария, флатуленция, болки в епигастриума и анорексия. Има съобщения за редки случаи на стомашна язва, с или без кървене с перфорации, които много рядко са фатални. Фламексин се понася по-добре от обикновения, несвързан в комплекс пироксикам защото по - краткото присъствие на активното вещество в гастроинтестиналния тракт понижава риска от дразнене, причинено от директния контакт.

Други нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава са: реакции на свръхчувствителност, като обриви, главоболие, замайване, сънливост, дискомфорт, шум в ушите, отслабване на слуха, астения, промени в кръвните показатели, понижение на хемоглобина и хематокрита, повишение на урейния азот в кръвта. По - рядко се срещат повръщане, алергичен оток на лицето и ръцете, повишение на кожната светлочувствителност, зрителни нарушения, апластична и хемолитична анемия, панцитопения, намаление на тромбоцитите, пурпура на Henoch-Schoenlein, еозинофилия, повишени чернодробни функции, и жълтеница с редки случаи на фатален хепатит. При проява на клинични случаи и симптоми на чернодробно увреждане, приемът на пироксикам трябва да се прекрати. Съобщава се за редки случаи на панкреатит. Могат да се наблюдават случаи на хематурия, дизурия, остра бъбречна недостатъчност, задръжка на течности, под форма на оток на долните крайници под форма на сърдечно-съдови нарушения (хипертония, декомпенсация). В изолирани случаи се съобщава за епистаксис, хематемеза, мелена, стомашно-чревни кръвоизливи, сухота в устата, еритема, ехимозис, десквамация на кожата, изпотяване, хипогликемия, хипергликемия, промени в телесната маса, еретизъм, безсъние, депресия, синдром на Stevens Johnson, синдром на Lyell, агранулоцитоза, смущения от страна на пикочния мехур, шок и запяващи симптоми, остра сърдечна недостатъчност, стоматит, косопад, смущения в растежа на ноктите.



4.9. Предозиране

В случай на предозиране с Фламексин е показано поддържащо и симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: Нестероидно противовъзпалително и антиревматично средство.

АТС: M01A C01

5.1. Фармакодинамични характеристики

Фламексин 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 разтворим във вода и се резорбира по-добре от пироксикам след перорално приложение.

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-бърз и с по-висок интензитет аналгетичен и противовъзпалителен ефект.

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

Фармакодинамичните и фармакокинетични свойства на Фламексин 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 сагаеепин оток на лапичка на експериментално животно, Фламексин предизвиква по-бързо противовъзпалителен ефект в сравнение с пироксикам. В първите часове след перорално приложение, Фламексин е 2-3 пъти по-активен от пироксикам.

Аналгетичната активност на Фламексин при перорално приложение, е оценявана чрез фенилхинон - индуциран “writhing test” върху мишки. На 5-тата минута след приложението, максималният инхибиторен ефект на Фламексин е 99 %, сравнено със 78 % за пироксикам. Активността на двете вещества остава непроменена два часа след приложението.

Стойностите на терапевтичния индекс за Фламексин и пироксикам са изчислени чрез отношението на противовъзпалителните ефекти, оценени чрез тест с индуциран с сагаеепин оток на лапичка на плъх, към ефектите на гастроинтестинално дразнене при същия животински вид.

При перорално приложение, Фламексин има 2.65 пъти по-висок терапевтичен индекс от пироксикам. Подобрената гастроинтестинална поносимост на Фламексин е доказана при хора от резултатите получени от 3 двойно-слепи контролирани клинични проучвания, при които



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.

В заключение, 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 K_{el} 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, непромемен 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 (доза пироксикам)

Остра токсичност

LD ₅₀ (плъхове)	298 mg/kg (перорално)
LD ₅₀ (мишки)	167 mg/kg (перорално)
LD ₅₀ (свинчета)	270 mg/kg (перорално)
LD ₅₀ (зайци)	232 mg/kg (перорално)

Подостра токсичност

Маймуни (28 дни, перорално): 1.2 - 4.0 mg/kg дневно, добра поносимост; при дози 12- 36 mg/kg дневно са наблюдавани стомашни лезии, значителни само при най-високата доза.

Хронична токсичност



Плъхове (26 седмици, перорално): 0.6 mg/kg дневно, добра поносимост; 1.9 - 6.0 mg/kg дневно, признаци на стомашна и бъбречна токсичност. След 8 - седмичен възстановителен период, анемията, левкоцитозата, неутрофилията, както и бъбречните, гастроинтестиналните лезии и увреждането на далака изчезват.

Маймуни (26 седмици, перорално): 1.2 mg/kg дневно, добра поносимост; 4.0 и 12.0 mg/kg дневно, леки до умерени признаци на бъбречна токсичност, преходни при по - ниските дози.

Тератогенност и ембриофетална токсичност

Проучванията, проведени при някои животински видове (зайци и плъхове) не показват ембриофетална токсичност и тератогенеза, и не влияят върху фертилитета, репродуктивната функция и бременността.

Мутагенност

In vitro и *in vivo* тестовете не показват данни за мутагенно или канцерогенно действие и за влияние върху имунната ситема.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетки: Лактоза, Кросповидон, Натриев нишестен гликолат, Колоиден безводен силиций, Прежелатинизирано нишесте, Магнезиев стеарат.

Прах за перорален разтвор: Сорбитол, Цитрусов аромат, Аспартам. Колоиден безводен силиций.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

Този срок е валиден за правилно съхраняван в неотворена опаковка лекарствен продукт.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при нормални условия.

6.5. Данни за опаковката

Таблетки - Първична опаковка: PVC/PVDC блистери, запечатани с Al/PVDC. Вторична опаковка: картонена кутия с 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 20 сашета с разделителна линия.

6.6. 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.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PROMEDICA S.r.l., Via Palermo 26 A-43100, Parma, Италия.

8. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26 A-43100, Parma, Италия.

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВОТО

07/ 1987 – Италия

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Март, 2008.

