

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FLAMEXIN 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje piroxicamum betadexum 191,2 mg (odpovídá piroxicamum 20 mg). Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 102,8 mg monohydrátu laktosy. Množství sodíku v jedné tabletě se pohybuje v rozmezí 0,56 mg až 0,84 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Světle žluté ploché tablety šestiúhelníkového tvaru s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

3.2. Terapeutické indikace

FLAMEXIN je indikován k symptomatické léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy.

Vzhledem ke svému bezpečnostnímu profilu (viz bod 4.2, 4.3 a 4.4) není mezi nesteroidními antirevmatiky lékem první volby. Rozhodnutí předepsat piroxikam by mělo být založeno na zhodnocení celkového rizika pro pacienta (viz bod 4.3 a 4.4).

4.2. Dávkování a způsob podání

Piroxikam by měl předepisovat lékař se zkušeností s diagnostikou a léčbou zánětlivých a degenerativních revmatických onemocnění.

Maximální doporučená denní dávka je 20 mg (tj. 1 celá tableta).

Nežádoucí účinky by měly být minimalizovány užitím minimální účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou k léčení příznaků onemocnění. Úspěch léčby a snášenlivost přípravku by měly být znovu zhodnoceny po 14 dnech. Pokud je další léčba nutná, měla by být doprovázena pravidelnými kontrolami.

Protože bylo prokázáno, že léčba piroxikamem je spojena se zvýšeným rizikem gastrointestinálních komplikací, je třeba zvážit možnost současného podání gastroprotektivních léků (misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy), zvláště u starších pacientů.

Starší pacienti

U starších pacientů může být nutné snížit dávku (půl tablety) a omezit dobu léčby.

Starší pacienti mohou hůře tolerovat nežádoucí účinky a je třeba je pečlivě sledovat. Tak jako u jiných nesteroidních antirevmatik je třeba věnovat zvýšenou pozornost při léčbě starším pacientům, kteří mohou trpět zhoršenou funkcí ledvin, jater nebo srdce.

Pediatrická populace

Bezpečnosti a účinnost piroxikamu beta-cyklodextrinu nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Způsob podání

Tablety se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Gastrointestinální ulcerace, krvácení nebo perforace v anamnéze.

Gastrointestinální onemocnění, která mohou vést ke krvácení, jako je ulcerózní kolitida,

Crohnova choroba, karcinom GIT nebo divertikulitida v anamnéze.

Pacienti s aktivním peptickým vředem, zánětlivým gastrointestinálním onemocněním nebo krvácením do GIT.

Současné užívání dalších nesteroidních antirevmatik, včetně COX-2 selektivních nesteroidních antirevmatik a kyseliny acetylosalicylové v analgetických dávkách.

Současné užívání antikoagulancií.

Závažné alergické reakce všech typů v anamnéze, zvláště kožní reakce, jako je erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.

Předcházející kožní reakce (bez ohledu na závažnost) na piroxikam, jiná nesteroidní antirevmatika a jiné léky.

Středně závažné nebo závažné srdeční selhání.

Závažné onemocnění jater

Závažné onemocnění ledvin

Závažné hematologické onemocnění, hemoragická diatéza.

Poslední trimestr gravidity (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány použitím minimální účinné dávky po co nejkratší dobu, která je třeba k léčbě příznaků.

Klinický účinek a snášenlivost musí být znovu pravidelně ověřovány a léčbu je třeba okamžitě zastavit při prvních projevech kožní reakce nebo relevantních gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Gastrointestinální (GI) účinky, riziko GI ulcerací, krvácení a perforace

Nesteroidní antirevmatika včetně piroxikamu mohou působit závažné nežádoucí GI účinky včetně krvácení, ulcerací a perforace žaludku, tenkého nebo tlustého střeva, které mohou být fatální. Tyto závažné nežádoucí účinky se u pacientů, kteří užívají nesteroidní antirevmatika, mohou objevit kdykoliv, projevovat se varovnými příznaky, ale i bez příznaků.

Krátkodobé i dlouhodobé užívání nesteroidních antirevmatik je spojeno se zvýšeným rizikem GI nežádoucích účinků. Poregistrační studie prokázaly, že riziko vážných gastrointestinálních nežádoucích účinků po piroxikamu je v porovnání s ostatními nesteroidními antirevmatiky vysoké.

Pacienti, kteří mají zvýšené riziko závažných GI nežádoucích účinků, by měli být léčeni piroxikamem pouze po pečlivé rozvaze (viz bod 4.3 a níže).

Je také třeba pečlivě zvážit možnou kombinaci s gastroprotektivními léčivy (např.

Misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) (viz bod 4.2).

Závažné GI komplikace

Riziková pacientí

Riziko rozvoje závažných GI komplikací se zvyšuje s věkem. Věk nad 70 let je spojen s vysokým rizikem těchto komplikací. Pacientům starším 80 let by piroxikam neměl být podáván.

Pacienti, kteří užívají současně kortikosteroidy, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo antiagregační léky, jako jsou nízké dávky kyseliny acetylsalicylové, mají zvýšené riziko závažných GI komplikací (viz bod 4.5). Podobně jako u jiných nesteroidních antirevmatik je třeba u rizikových pacientů zvážit kombinaci piroxikamu s protektivy, jako je misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy.

Pacienti i lékaři by si měli všimnout známek a příznaků GI ulcerací a/nebo krvácení v průběhu léčby piroxikamem. Je třeba pacienty požádat, aby sdělili lékaři jakékoli nové neobvyklé abdominální příznaky v průběhu léčby. Pokud je podezření na gastrointestinální komplikace v průběhu léčby, je třeba užívání piroxikamu okamžitě přerušit a zvážit další klinické vyšetření a léčbu.

Kožní reakce

Po použití piroxikamu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN).

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby.

Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo slizniční léze), léčba Flamexinem má být přerušena.

Nejlepší výsledky při zvládnutí SJS nebo TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití Flamexinu, nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen.

U piroxikamu byly hlášeny případy fixního lékového exantému (FLE).

Piroxikam nemá být znovu podáván pacientům s anamnézou FLE souvisejícího s piroxikamem.

Může se vyskytnout potenciální zkřížená reaktivita s jinými oxikamy.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně těžkého srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky (NSA) byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSA (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. IM nebo iktů). Neexistují dostatečné údaje, které by mohly vyloučit toto riziko pro piroxikam.

Podávání piroxikamu je třeba pečlivě zvážit u pacientů se špatně kompenzovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ICHS, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u

pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Funkční poškození ledvin

Při léčbě piroxikamem může dojít k reversibilnímu zvýšení dusíků močoviny a kreatininu v krvi. Vzácně může léčba NSA vyvolat intersticiální nefritidu, glomerulonefritidu, papilární nekrózu a nefrotický syndrom.

NSA inhibují syntézu prostaglandinu v ledvinách, který hraje podpůrnou roli v udržování renální perfuze u pacientů se sníženým krevním objemem a krevním průtokem ledvinami. U těchto pacientů může podávání NSA vyvolat zjevnou poruchu funkce ledvin, která se obvykle upraví po ukončení léčby NSA. Nejrizikovější pacienti jsou pacienti s městnavým srdečním selháním, cirhózou jater, nefrotickým syndromem a onemocněním ledvin. Tito pacienti, pokud jsou léčeni NSA, by měli být pečlivě sledováni. Léčba piroxikamem beta-cyklodextrinem by měla být zahájena u pacientů s významnou dehydratací s opatrností.

Zvláštní pozornost je potřeba věnovat také léčbě pacientů se závažnou poruchou jater, předchozími či současnými změnami krevního obrazu, u pacientů léčenými diuretiky a u starších pacientů. Ve všech výše zmíněných případech je doporučováno pravidelně sledovat klinické a laboratorní hodnoty.

Vzhledem k interakci s metabolismem kyseliny arachidonové se může u astmatiků či jiných citlivých pacientů vyskytnout bronchospasmus, šok či jiná alergická reakce.

Jako u jiných látek s analogickým účinkem, bylo u některých pacientů pozorováno zvýšení hladin dusíku v krvi (azotemie). K úpravě hladiny došlo po přerušení léčby.

Je také doporučováno kontrolovat častěji glykémii u diabetických pacientů a protrombinový čas u pacientů léčených současně kumarinovými deriváty.

Vzhledem k tomu, že byly popsány změny vidění během léčby nesteroidními antirevmatiky, je doporučováno navštívit pravidelně očního lékaře v případě dlouhodobého užívání přípravku.

Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Flamexin není určen pro děti a dospívající.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podobně jako u jiných nesteroidních antirevmatik je třeba se vyvarovat současnému podání piroxikamu a kyseliny acetylsalicylové nebo piroxikamu společně s jinými nesteroidními antirevmatiky, včetně piroxikamu v jiné lékové formě, protože není prokázáno, že by tyto kombinace měly vyšší účinek v porovnání s podáním samotného piroxikamu. Je však zjištěno, že riziko nežádoucích účinků se v těchto kombinacích zvyšuje (viz bod 4.4). Studie u lidí prokázaly, že současné podání piroxikamu a kyseliny acetylsalicylové snižuje plasmatickou hladinu piroxikamu na 80 % běžných hodnot.

Kortikosteroidy: zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).

Antikoagulancia: Nesteroidní antirevmatika, včetně piroxikamu, mohou zvýšit účinek antikoagulancií, jako je warfarin. Proto by piroxikam a antikoagulancia, jako je warfarin, neměly být podávány současně. (viz bod 4.3).

Antiagregancia a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) zvyšují riziko krvácení do GIT (viz bod 4.4).

U NSA včetně piroxikamu bylo zaznamenáno, že zvyšují rovnovážné plazmatické koncentrace lithia a je nutné monitorování při zahájení, úpravě či ukončení léčby přípravkem FLAMEXIN.

Vzhledem k vysoké vazbě piroxikamu na proteiny krevní plazmy lze očekávat vyvázání jiných léků z této vazby. Je-li FLAMEXIN podáván pacientům užívajícím i jiné léky s vysokou vazbou na proteiny. Tito pacienti pak musí být pečlivě monitorováni.

Další možné interakce: piroxikam může snižovat účinek diuretik a jiných antihypertenziv. V případě současného podávání léčiv obsahujících draslík nebo diuretik způsobujících jeho retenci, existuje další riziko zvýšení sérové koncentrace draslíku (hyperkalemie).

Piroxikam může snížit účinnost nitroděložních tělísek.

Podání přípravku FLAMEXIN s antacidy nemá vliv na plazmatické koncentrace piroxikamu.

Srdeční glykosidy (digoxin nebo digitoxin). Nesteroidní antirevmatika mohou vyvolat srdeční selhání, snížit glomerulární filtraci a tím zvýšit plazmatickou hladinu srdečních glykosidů. Současné užívání piroxikamu s digoxinem či digitoxinem neovlivňuje plazmatické koncentrace žádného z léků.

Existují určité důkazy, že může dojít k malému, ale signifikantnímu zvýšení absorpce piroxikamu po podání cimetidinu bez významných změn v konstantách rychlosti eliminace nebo v poločase. Je nepravděpodobné, že by toto malé zvýšení absorpce bylo klinicky významné.

Současné podání chinolonů se nedoporučuje.

Cyklosporin a takrolimus: V případě, že jsou nesteroidní antirevmatika a cyklosporin nebo takrolimus užívány současně, existuje možnost zvýšení rizika nefrotoxicity.

Přípravek FLAMEXIN se nesmí užívat současně s konzumací alkoholu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1% na přibližně 1,5%. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání piroxikamu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství piroxikam podán, pokud to

není zcela nezbytné. Pokud je piroxikam podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Při podávání piroxikamu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba piroxikamem ukončena.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)

- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem (viz výše)

matku a novorozence na konci těhotenství:

- potenciálnímu prodloužení krvácení

- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu

Proto je Flamexin kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Existují údaje nasvědčující tomu, že koncentrace piroxikamu v mateřském mléce představuje asi 1 – 3 % koncentrace v plazmě matky. Při léčbě trvající až 52 dní nebyla pozorována akumulace v mléce v porovnání s plazmou.

Klinická zkušenost s bezpečností použití piroxikamu v těhotenství a v období kojení je jen velmi omezená, proto nelze podávání přípravku v období těhotenství a kojení doporučit. Pro kojící ženu by mohl být piroxikam pouze lék poslední volby mezi NSA, a to jen pro velmi krátkodobé podání.

Fertilita

Používání piroxikamu může poškodit ženskou fertilitu a nedoporučuje se u žen, které se snaží otěhotnět. Poškození je reverzibilní a odezní po ukončení terapie.

U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány pro infertilitu má být zváženo přerušení léčby piroxikamem.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, že by piroxicam ovlivňoval schopnost pacienta řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Piroxikam však může u některých pacientů vyvolat nežádoucí účinky, které mohou mít vliv na řízení vozidel nebo provádění činností vyžadujících rychlé reflexy (jako např. při obsluze strojů). Jelikož v souvislosti s piroxikamem byly zaznamenány otoky očí, dvojité vidění a podráždění očí, pacienti by měli být upozorněni na opatrnost při provádění takových činností; ačkoli rutinní oftalmoskopie a vyšetření štěrbinovou lampou neprokázaly oční změny, tato vyšetření by měla být provedena v případě rozvoje takových symptomů.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd systémů a četnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$), neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie, trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Časté
	Aplastická anemie, hemolytická anemie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Sérová nemoc, anafylaxe	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie, hyperglykemie	Časté
	Hypoglykemie	Méně časté
	Retence tekutin	Není známo
Psychiatrické poruchy	Deprese, abnormální sny, halucinace, nespavost, zmatenost, změny nálad, nervozita	Není známo
Poruchy nervového systému	Závrať, bolest hlavy; somnolence	Časté
	Parestezie, aseptická meningitida	Není známo
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Méně časté
	Podráždění očí, otok očí	Není známo
Ušní poruchy	Vertigo, tinnitus	Časté
	Zhoršení sluchu	Není známo
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
	Srdeční selhání, arteriální trombotické příhody	Není známo
Cévní poruchy	Hypertenze, vaskulitida	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost, bronchospasmus, epistaxe	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort, bolest břicha, zácpa, průjem, obtíže nebo bolest v podbříšku, nadýmání, nauzea, zvracení, poruchy trávení	Časté

	Stomatitida	Méně časté
	Gastritida, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální perforace, meléna, yndrome a, peptický vřed, zánět slinivky břišní, sucho v ústech	Není známo
Nemoci jater a žlučových cest	Žloutenka, fatální hepatitida	Není známo
Poruchy kůže a podkoží	Vyrážka, svědění	Časté
	Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky Stevensův-Johnsonův yndrome (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Alopecie, angioedém, exfoliativní dermatitida, erytema multiforme, onycholýza, fotosenzitivní reakce, kopřivka, vesiculo- bulózní reakce, non- trombocytopenická purpura, fixní lékový exantém, DRESS syndrom (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Intersticiální nefritida, renální papilární nekróza, nefrotický syndrom, selhání ledvin	Vzácné
	Glomerulonefritida	Není známo
Poruchy reprodukčního systému	Snížení ženské fertility	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Časté
	Malátnost	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladin aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti	Časté
	Snížení tělesné hmotnosti, pozitivní	Není známo

	antinukleární protilátky, snížená hladina hemoglobinu, snížení hematokritu	
Otoky, hypertenze a srdeční selhání byly hlášeny v souvislosti s léčbou NSA. Možnost náhlé městnavé srdečního slabosti u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce srdce je proto třeba mít na mysli. Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSA (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

V případě předávkování tímto přípravkem je nutná podpůrná a symptomatická léčba; použití perorálního živočišného uhlí může snížit absorpci piroxikamu. Specifické antidotum není známo. Dialýza je neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, oxicamy
ATC kód: M01AC01

Piroxikam je protizánětlivá látka s dlouhým plazmatickým poločasem, ale s pomalou rychlostí absorpce.

Beta-cykloextrin je cyklický, neredukující oligosacharid rozpustný ve vodě, skládající se ze 7 glukopyranózových jednotek a vytvářený enzymatickou přeměnou škrobu. Vzhledem ke své zvláštní chemické struktuře prostorově uspořádané do cylindrického tvaru, obsahující středovou nepolární dutinu, beta-cykloextrin může tvořit uzavřené komplexy („molekulární opouzdrnění“) s jinými léky, a tím zlepšovat některé z jejich vlastností jako např. rychlost rozpouštění, absorpce a gastrointestinální tolerabilitu.

FLAMEXIN je uzavřeným komplexem piroxikamu a beta-cykloextrinu (piroxikam-beta-cykloextrin) s dobře definovaným stechiometrickým poměrem 1:2,5. Piroxikam-beta-cykloextrin je amorfni pevná molekulární disperze. Jedná se o hydrofilní komplex, a po rychlém provlhnutí vykazuje rychlý disoluční profil, zatímco samotný piroxikam má pomalé disoluční vlastnosti.

Toto rychlejší rozpouštění má za následek rychlejší absorpci léčivé látky ve srovnání se samotným piroxikamem a způsobuje rychlejší nástup analgetického a protizánětlivého účinku.

Vytvoření komplexu piroxikamu a beta-cyklohextrinu mění pouze absorpční profil piroxikamu, ale neovlivňuje jeho distribuci, metabolismus a exkreci. Nedochází ke změně dlouhého poločasu piroxikamu, což umožňuje podávání. Jedenkrát denně.

Cyklohextriny jsou schopny snižovat potenciál pro GI poškození u některých kyselých protizánětlivých léků. Gastrické poškození může být způsobeno pomalým rozpouštěním léku, s lokálními koncentracemi dostatečně vysokými k poškození sliznice. Vytvořením komplexu s beta-cyklohextrinem se významně snižuje čas průchodu piroxikamu gastrointestinálním traktem, takže lék je v kontaktu s gastrointestinální sliznicí mnohem kratší dobu.

Analgetický účinek piroxikam-beta-cyklohextrinu byl hodnocen upravenou Siegmundovou metodou (kroucení vyvolané fenylchinolonem) u myši; komplex vykázal maximální účinek (99 % maximální inhibice) 5 minut po perorálním podání, zatímco odpovídající hodnota pro piroxikam byla 78 %. Účinek obou léků zůstal konstantní po dobu 2 hodin po podání. Podobných výsledků bylo dosaženo s Winterovou metodou (edém vyvolaný karrageeninem na potkaní tlapě) pro protizánětlivý účinek. Jednu hodinu po podání byl edém vyvolaný karrageeninem inhibován ve významně větším rozsahu piroxikam-beta-cyklohextrinem; procento inhibice bylo 58 % pro piroxikam-beta-cyklohextrin a 39 % pro piroxikam.

Experimenty ukázaly, že vytvořením komplexu piroxikamu s beta-cyklohextrinem se snižuje dráždivý a škodlivý účinek piroxikamu na gastrointestinální sliznici.

U potkanů bylo po perorální léčbě dávkami piroxikam-beta-cyklohextrinu odpovídajícími 4,5 mg/kg piroxikamu pozorováno signifikantní snížení gastrointestinálního krvácení, ve srovnání se samotným piroxikamem, které bylo stanoveno kvantitativně podle krve ve stolici podle Ghanayema.

Terapeutický index piroxikam-beta-cyklohextrinu počítaný jako poměr protizánětlivých (edém vyvolaný karrageeninem) a g.i. poškozujících dávek u potkanů perorální cestou byl 2,65krát vyšší než u samotného piroxikamu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po požití se komplex piroxikam-beta-cyklohextrin rychle rozpouští, aby bylo dosaženo dynamické rovnováhy mezi volným a komplexním piroxikamem, která je značně posunuta směrem k volnému piroxikamu. Lipofilní povaha absorpce piroxikamu a vysoká vazba léku na proteiny krevní plazmy dohromady napomáhají působení beta-cyklohextrinu coby nosiče transportujícího piroxikam vodním médiem do míst lipofilní absorpce v gastrointestinálním traktu. Tak se komplex rozpouští systematicky a absorbován je pouze volný piroxikam, nikoli celý komplex či beta-cyklohextrin.

In vivo studie ukazují, že vytvořením komplexu piroxikamu a beta-cyklohextrinu se mění absorpční profil piroxikamu. Absorpce piroxikamu z piroxikam-beta-cyklohextrinu je rychlejší než u samotného piroxikamu, takže doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) je mnohem kratší; klinicky se to odráží v rychlejším nástupu akutní analgésie po jednorázové dávce či opakovaných dávkách.

Studie na zdravých dobrovolnících prokázaly, že po jednorázovém perorálním podání v ekvivalentních dávkách (20 mg jako piroxikam) byl piroxikam z piroxikam-beta-cyklohextrinu absorbován nejméně 2krát rychleji než u samotného léku. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) piroxikamu bylo dosaženo během 30-60 minut u piroxikam-

beta-cyklodextrinu a byla vyšší než koncentrace dosažená po 2 hodinách se samotným piroxikamem.

Eliminační kinetika piroxikamu není ovlivněna vytvořením komplexu s beta-cyklodextrinem, takže eliminační konstanta a poločas Flamexin jsou shodné jako u samotného piroxikamu. Urinární exkrece hlavního metabolitu tohoto léku (5'-OH P) více než 120 hodin je asi 10 % podané dávky Flamexinu i piroxikamu.

Absorpce beta-cyklodextrinu z komplexu nebyla zjištěna na úrovni citlivosti metody (1 mcg/ml) ani v krvi, ani v moči po perorálním podání. Metabolismus beta-cyklodextrinu probíhá v tlustém střevě pomocí mikroflóry na acyklický maltodextrin, maltózu a glukózu.

3.2. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita (dávky u piroxikamu)

Potkani LD50: 298 mg/kg p.o.

Králíci LD50: 232 mg/kg p.o.

Prasata LD50: 270 mg/kg p.o.

Myši LD50: 167 mg/kg p.o.

b) Subakutní toxicita (dávky u piroxikamu)

Opice cynomolgus (28 dní): 1,2 – 4,0 mg/kg/den: tolerováno

12 – 36 mg/kg/den: gastrické léze, čím závažnější, čím vyšší dávka

c) Chronická toxicita (dávky u piroxikamu)

Potkani (26 týdnů): 0,6 mg/kg/den: dobře tolerováno

1,9 6,0 mg/kg/den: známky gastrické a renální toxicity

Opice cynomolgus (26 týdnů): 1,2 mg/kg/den: dobře tolerováno

4,0 12,0 mg/kg/den: mírné či střední známky renální toxicity, u nižších dávek přechodné

d) Teratogenita a toxicita pro plod

Ve studiích prováděných na několika živočišných druzích (králících a potkanech) nebyla pozorována embryo-fetální toxicita, teratogenita a vliv na plodnost, reprodukční funkce a těhotenství.

e) Mutagenita

Mutagenní potenciál piroxikam-beta-cyklodextrinu byl zkoumán řadou in vitro (bakteriální a eukaryotické buňky) a in vivo testů. Nebyly zjištěny žádné důkazy mutagenních či klastogenních účinků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, krospondon (typ A), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), koloidní hydratovaný oxid křemičitý, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát

3.2. Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

blistr (bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al), krabička
velikost balení: 6, 10, 12, 20, 30 tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo 26/A, 431 22 PARMA, Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/116/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 2. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 1. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 1. 2025