ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Feldene 10 mg διασπειρόμενα δισκία
Feldene 20 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Κάθε διασπειρόμενο δισκίο 10 mg περιέχει 10 mg πιροξικάμης.
- Κάθε διασπειρόμενο δισκίο 20 mg περιέχει 20 mg πιροξικάμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Λακτόζη
Κάθε διασπειρόμενο δισκίο 10 mg περιέχει 187,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης.
Κάθε διασπειρόμενο δισκίο 20 mg περιέχει 375 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο.
Τα διασπειρόμενα δισκία 10 mg είναι λευκά, στρογγυλά, με χαραγή και την ένδειξη «ΦΕΛ 10» στη μία πλευρά.
Τα διασπειρόμενα δισκία 20 mg είναι λευκά, με χαραγή και την ένδειξη «ΦΕΛ 20» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιροξικάμη ενδείκνυται για τη συμπτωματική ανακούφιση της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Λόγω του προφίλ ασφαλείας της (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4), η πιροξικάμη δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής σε περίπτωση που ενδείκνυται μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).
Η απόφαση για τη συνταγογράφηση της πιροξικάμης θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνταγογράφηση της πιροξικάμης θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με φλεγμονώδεις ή εκφυλιστικές ρευματικές νόσους.
Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 20 mg.
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για τη μικρότερη διάρκεια η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Το όφελος και η ανοχή στη θεραπεία θα πρέπει να εκτιμώνται μέσα σε

14 ημέρες. Εάν η συνέχιση της θεραπείας θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να γίνεται συχνή επανεκτίμηση.
Δεδομένου ότι η πιροξικάμη έχει δειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών, η πιθανή ανάγκη για συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων), θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Τα διασπειρόμενα δισκία Feldene δύναται να καταποθούν ολόκληρα με κάποιο πόσιμο υγρό ή να διαλυθούν σε ποσότητα νερού τουλάχιστον 50 ml και να καταποθούν.

4.3 Αντενδείξεις

- Ιστορικό γαστρεντερικού έλκους, αιμορραγίας ή διάτρησης
- Ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών, οι οποίες προδιαθέτουν για αιμορραγικές διαταραχές, όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn, οι καρκίνοι του γαστρεντερικού ή η εκκολπωματίτιδα
- Ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος, φλεγμονώδη γαστρεντερική διαταραχή ή γαστρεντερική αιμορραγία
- Ταυτόχρονη χρήση άλλων ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών για την κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) ΜΣΑΦ και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αναλγητικές δόσεις
- Ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Ιστορικό προηγούμενης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης οποιουδήποτε τύπου, ειδικά δερματικές αντιδράσεις, όπως το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, σε προηγούμενη δερματική αντίδραση (ανεξαρτήτως σοβαρότητας) στην πιροξικάμη, σε άλλα ΜΣΑΦ και σε άλλα φάρμακα. Υπάρχει πιθανότητα διασταυρουμένης ευαισθησίας με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ. Η πιροξικάμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ προκάλεσαν συμπτώματα άσθματος, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα ή κνίδωση.
- Ασθενείς με σοβαρή αιματολογική νόσο, σοβαρή ηπατική ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
- Στην κύηση και τη γαλουχία (η ασφάλειά του για τέτοια χρήση δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί, βλ. παράγραφο 4.6)
- Σε παιδιά κάτω των 14 ετών
- Θεραπεία του περιεγχειρητικού άλγους, στα πλαίσια επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για τη μικρότερη διάρκεια η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 και κινδύνους από το γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό, παρακάτω).
Το κλινικό όφελος και η ανοχή θα πρέπει να επανεκτιμώνται περιοδικά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα στην πρώτη εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων ή σχετικών γαστρεντερικών συμβαμάτων.

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό, κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους, αιμορραγίας και διάτρησης
Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά γαστρεντερικά συμβάματα, τα οποία περιλαμβάνουν φλεγμονή, αιμορραγία, έλκος και διάτρηση του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου, που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν οποιαδήποτε στιγμή, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα, σε ασθενείς υπό θεραπεία με ΜΣΑΦ. Η βραχείας και μακράς διαρκείας έκθεση στα ΜΣΑΦ έχουν αμφότερες αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων. Η χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων από 20 mg ημερησίως ενέχει αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα. Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η πιροξικάμη μπορεί να σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας σε σχέση με άλλα ΜΣΑΦ. Όταν παρουσιασθεί γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση σε ασθενείς που λαμβάνουν πιροξικάμη, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία.

Ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρά συμβάματα από το γαστρεντερικό (όπως είναι οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα [όπως ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ)], εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ή με ενεργή γαστρεντερική νόσο, όπως εξέλκωση, γαστρεντερική αιμορραγία ή φλεγμονώδεις καταστάσεις) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πιροξικάμη, μόνο ύστερα από προσεκτική εκτίμηση (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και παρακάτω).
Η ενδεχόμενη ανάγκη για συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εκτιμάται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρές γαστρεντερικές επιπλοκές
Ταυτοποίηση ατόμων υψηλού κινδύνου
Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών από το γαστρεντερικό αυξάνει με την ηλικία. Ηλικία άνω των 70 ετών σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών. Η χορήγηση σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών θα πρέπει να αποφεύγεται.
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα από του στόματος κορτικοστεροειδή, SSRIs ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ασθενείς που λαμβάνουν αλκοόλ, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της πιροξικάμης σε συνδυασμό με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εκτιμάται σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων γαστρεντερικού έλκους και/ή αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιροξικάμη. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε νέο ή ασύνηθες κοιλιακό σύμπτωμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας υπάρχει υποψία γαστρεντερικής επιπλοκής, η πιροξικάμη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης κλινικής αξιολόγησης και θεραπείας.

Ηπατικές επιδράσεις
Η πιροξικάμη ενδέχεται να προκαλέσει θανατηφόρα ηπατίτιδα και ίκτερο. Παρά το γεγονός ότι οι αντιδράσεις αυτές είναι σπάνιες, εάν οι μη φυσιολογικές τιμές των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας εμμένουν ή επιδεινώνονται, εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία και

συμπτώματα που σχετίζονται με ηπατική νόσο ή εάν εμφανιστούν συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. ηωσινοφιλία, εξάνθημα κτλ), η πιροξικάμη πρέπει να διακόπτεται.

Δερματικές αντιδράσεις
Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, που περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), την αποφολιδωτική δερματίτιδα, το σύνδρομο Stevens-Johnson και την τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης (βλ. παράγραφο 4.8). Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η πιροξικάμη μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων σε σχέση με άλλα ΜΣΑΦ, τα οποία δεν είναι οξικάμες. Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας, με την έναρξη της αντίδρασης να λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Η χορήγηση της πιροξικάμης θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος (FDE) από τη λήψη πιροξικάμης. Δεν θα πρέπει να γίνεται επανέναρξη αγωγής με πιροξικάμη σε ασθενείς με ιστορικό FDE που σχετίζεται με την πιροξικάμη. Ενδέχεται να παρουσιαστεί πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση με άλλες οξικάμες.

Υπέρταση
Όπως όλα τα ΜΣΑΦ, έτσι και η πιροξικάμη μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπέρτασης ή στην επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης και καθεμία από τις καταστάσεις αυτές μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με πιροξικάμη και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις
Απαιτείται η σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή με ελαφρά έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση μερικών ΜΣΑΦ (ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνιες θεραπείες) μπορεί να συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών θρομβωτικών αρτηριακών συμβαμάτων (για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο), τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. Η σχετική αύξηση αυτού του κινδύνου εμφανίζεται να είναι παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, οι ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, όσον αφορά την απόλυτη επίπτωση εξαιτίας της αυξημένης επίπτωσης κατά την έναρξη της θεραπείας. Για να ελαχιστοποιηθεί ο δυνητικός κίνδυνος για καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν πιροξικάμη, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας. Οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για την εμφάνιση τέτοιων ενεργειών, ακόμα και απουσία προηγούμενων καρδιαγγειακών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με τα σημεία και/ή συμπτώματα της σοβαρής καρδιαγγειακής τοξικότητας και σχετικά με το τι πρέπει να κάνουν

σε περίπτωση που εμφανισθούν. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για να αποκλεισθεί ένας τέτοιος κίνδυνος για την πιροξικάμη.

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με πιροξικάμη μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση του θέματος. Παρόμοια θεώρηση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής ασθένειας (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

Νεφρικές επιδράσεις
Σε σπάνιες περιπτώσεις τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν διάμεση νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, θηλοειδή νέκρωση και νεφρωσικό σύνδρομο. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση των νεφρικών προσταγλανδινών, οι οποίες υποβοηθούν τη διατήρηση της αιμάτωσης των νεφρών σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική ροή αίματος και ο όγκος του αίματος έχουν μειωθεί. Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει εμφανή νεφρική ανεπάρκεια, την οποία κατά κανόνα ακολουθεί αποκατάσταση στο προ της θεραπείας στάδιο, μετά τη διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τέτοιας αντίδρασης είναι αυτοί που παρουσιάζουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο και εμφανή νεφροπάθεια. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της λήψης ΜΣΑΦ.

Απαιτείται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με πιροξικάμη σε ασθενείς με σοβαρή αφυδάτωση. Συνιστάται επίσης προσοχή σε ασθενείς με νεφρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω της εκτεταμένης νεφρικής απέκκρισης της πιροξικάμης και των προϊόντων βιομετασχηματισμού της, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερων δόσεων σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και θα πρέπει οι ασθενείς αυτοί να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Κατακράτηση υγρών και οίδημα
Όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση της προσταγλανδίνης, έχουν παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης. Επομένως, η πιροξικάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία και άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε κατακράτηση υγρών ή επιδεινώνονται από αυτή. Ασθενείς με προϋπάρχουσα συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υπέρταση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Οφθαλμικές επιδράσεις
Λόγω του ότι έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους οφθαλμούς κατά τη χρήση ΜΣΑΦ, συνιστάται οι ασθενείς που παρουσιάζουν οφθαλμικά ενοχλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιροξικάμη να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση.

Άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό των υποστρωμάτων του CYP2C9
Στους ασθενείς για τους οποίους είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία για ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9, βάσει ιστορικού/προηγούμενης εμπειρίας με άλλα υποστρώματα του CYP2C9, η χορήγηση πιροξικάμης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς ενδέχεται να εμφανίσουν μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα στο πλάσμα, λόγω μειωμένης μεταβολικής κάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Χρήση με από του στόματος αντιπηκτικά

Η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, με από του στόματος αντιπηκτικά αυξάνει τον κίνδυνο της γαστρεντερικής και μη γαστρεντερικής αιμορραγίας και θα πρέπει να αποφεύγεται. Τα από του στόματος αντιπηκτικά συμπεριλαμβάνουν τη βαρφαρίνη/κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά και τα νέου τύπου από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη). Η αντιπηκτική επίδραση/INR (διεθνής κανονικοποιημένος λόγος) θα πρέπει να παρακολουθείται στους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη/κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Προσοχή στη χορήγηση

Όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται σε μειωμένη δόση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, σε ασθενείς με υπέρταση που λαμβάνουν διουρητικά, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Δεδομένου ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς φαίνεται ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση ΜΣΑΦ και δεδομένου, επίσης, ότι οι ηλικιωμένοι, αδύνατοι και εξασθενημένοι ασθενείς ανέχονται δυσκολότερα τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν το ενδεχόμενο χορήγησης μικρότερης αρχικής δόσης του φαρμάκου από τη συνήθη, η οποία αυξάνεται εφόσον δεν παρατηρηθεί βελτίωση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Σε μακροχρόνια χορήγηση χρειάζεται κατά διαστήματα αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος του ασθενούς.

Έκδοχα

Το Feldene περιέχει λακτόζη.
Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Feldene περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά διασπειρόμενο δισκίο. Οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτες με χαμηλή πρόσληψη νατρίου μπορούν να ενημερωθούν ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλα ΜΣΑΦ:
Η πιροξικάμη, όπως και άλλα ΜΣΑΦ, μειώνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και παρατείνει τον χρόνο πήξης. Η συγκεκριμένη επίδραση πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τον καθορισμό των χρόνων πήξης.
Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της πιροξικάμης μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή η ταυτόχρονη χρήση με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών της πιροξικάμης, θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς τα δεδομένα δεν είναι επαρκή προκειμένου να δειχθεί ότι τέτοιοι συνδυασμοί οδηγούν σε μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται με την πιροξικάμη μόνη της. Επιπλέον, η πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες ενισχύεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χρήση της πιροξικάμης και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος μειώνει τη συγκέντρωση της πιροξικάμης στο πλάσμα περίπου στο 80% της συνήθους τιμής.

Η πιροξικάμη παρεμβαίνει στην αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε χαμηλή δόση και έτσι μπορεί να παρεμβαίνει στην προφυλακτική θεραπεία του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στην καρδιαγγειακή νόσο.

Χολεστυραμίνη:
Έχει αποδειχθεί ότι η χολεστυραμίνη ενισχύει την από του στόματος κάθαρση και μειώνει τον χρόνο ημιζωής της πιροξικάμης. Προκειμένου να μειωθεί αυτή η αλληλεπίδραση είναι φρόνιμο να χορηγείται η πιροξικάμη τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 6 ώρες μετά τη χολεστυραμίνη.

Κορτικοστεροειδή:
Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά:
Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, μπορεί να ενισχύσουν τις δράσεις των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη. Επομένως, η χρήση της πιροξικάμης ταυτόχρονα με αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη, θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και SSRIs:
Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιυπερτασικά, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΙΙΑ) και των β-αποκλειστών:
Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση νατρίου, καλίου και ύδατος και, ως εκ τούτου, μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του ΜΕΑ, των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΙΙΑ) και των β-αποκλειστών. Οι εν λόγω ιδιότητες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στη θεραπεία ασθενών με διαταραχές καρδιακής λειτουργίας ή υπέρταση, δεδομένου ότι μπορεί να είναι υπεύθυνες για την επιδείνωση παρόμοιων καταστάσεων.

Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή ηλικιωμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία), η συγχορήγηση ενός αναστολέα του ΜΕΑ ή ενός ΑΙΙΑ και/ή διουρητικών μαζί με έναν αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης μπορεί να επιδεινώσει περισσότερο τη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν πιροξικάμη μαζί με έναν αναστολέα του ΜΕΑ ή έναν ΑΙΙΑ και/ή διουρητικά, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν το ενδεχόμενο εμφάνισης αυτών των αλληλεπιδράσεων. Επομένως, η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων πρέπει γίνεται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της συγχορηγούμενης θεραπείας και, κατόπιν, σε τακτά διαστήματα.

Αντιόξινα:
Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα φάρμακα δεν είχε επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιροξικάμης στο πλάσμα.

Καρδιακές γλυκοσίδες (διγοξίνη και διγιτοξίνη):
Τα ΜΣΑΦ μπορεί να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκοσίδων στο πλάσμα. Η

ταυτόχρονη χορήγηση πιροξικάμης και διγοξίνης ή διγιτοξίνης δεν προκάλεσε μείωση των συγκεντρώσεων της πιροξικάμης στο πλάσμα ή κανενός από τα παραπάνω φάρμακα.

Λίθιο και άλλοι παράγοντες που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος:
Η πιροξικάμη δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ως εκ τούτου θα αναμενόταν να αντικαθιστά άλλα φάρμακα που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες. Ο ιατρός πρέπει να παρακολουθεί με προσοχή τους ασθενείς για πιθανή αλλαγή της δόσης σε ταυτόχρονη χορήγηση της πιροξικάμης με άλλα, έντονα δεσμευόμενα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, φάρμακα και ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα σε μεγάλες δόσεις με κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) και θεωρητικώς με σουλφονυλουρίες, υδαντοΐνες ή σουλφοναμίδες. Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα μετά από έναρξη της θεραπείας με πιροξικάμη, προσαρμογή των δόσεων ή διακοπή της χορήγησης της πιροξικάμης.

Σιμετιδίνη:
Τα αποτελέσματα δύο ανεξαρτήτων μελετών υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια μικρή αύξηση της απορρόφησης της πιροξικάμης μετά τη χορήγηση σιμετιδίνης, αλλά δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους που αφορούν στην αποβολή του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η χορήγηση της σιμετιδίνης αυξάνει την περιοχή που περιλαμβάνεται κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων της πιροξικάμης ($AUC_{0\text{-}120\ ώρες}$) και τη C_{max} της πιροξικάμης περίπου κατά 13-15%. Οι σταθερές του ρυθμού αποβολής και ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.
Η μικρή, αλλά σημαντική, αύξηση της απορρόφησης της πιροξικάμης είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

Μεθοτρεξάτη:
Όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να μειώσουν την απομάκρυνση της μεθοτρεξάτης, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης.

Κυκλοσπορίνη, ταχρόλιμους:
Πιθανώς αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας, όταν χορηγούνται ΜΣΑΦ μαζί με κυκλοσπορίνη ή ταχρόλιμους.

Κινολόνες:
Πιθανώς αυξημένος κίνδυνος σπασμών.

Μιφεπριστόνη:
Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εμπλακούν στον επαγόμενο μηχανισμό διακοπής της κύησης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς την εγκυμοσύνη και/ή την εμβρυική ανάπτυξη. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχιστίας μετά τη χρήση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακή δυσπλασία αυξήθηκε από λιγότερο από 1% σε περίπου 1,5%. Θεωρείται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της

θεραπείας. Σε ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια του εμφυτεύματος πριν και μετά την εμφύτευση και σε εμβρυϊκή θνητότητα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα περιστατικά διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, σε ζώα που έλαβαν αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών κατά την περίοδο οργανογένεσης.

Από την 20η εβδομάδα κύησης και μετά, η χρήση των ΜΣΑΦ ενδέχεται να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας του εμβρύου. Αυτό ενδέχεται να συμβεί σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο, με την διακοπή της. Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί στένωση του αρτηριακού πόρου μετά από την θεραπεία στο δεύτερο τρίμηνο, η οποία αποκαθίσταται ως επί το πλείστον μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης, το Feldene δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν το Feldene χρησιμοποιείται από μια γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη.
Ο προγεννητικός έλεγχος για ολιγοϋδράμνιο και στένωση του αρτηριακού πόρου πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν μετά από την έκθεση σε ΜΣΑΦ για αρκετές ημέρες από την 20η εβδομάδα κύησης και μετά. Το Feldene θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που εμφανιστεί ολιγοϋδράμνιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν:

το έμβρυο σε:
- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρώιμη στένωση/σύγκλειση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση),
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδραμνίωση (βλ. παραπάνω),

τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της εγκυμοσύνης, σε:
- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μια δράση κατά της συσσώρευσης που μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις,
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Θηλασμός
Η παρουσία της πιροξικάμης στο μητρικό γάλα έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια της αρχικής, καθώς και της μακροχρόνιας χορήγησης του φαρμάκου (52 ημέρες). Η πιροξικάμη ανευρέθηκε στο μητρικό γάλα, σε συγκέντρωση περίπου 1% έως 3% της συγκέντρωσής της στο πλάσμα της μητέρας. Δεν παρατηρήθηκε άθροιση της πιροξικάμης στο γάλα σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντενδείκνυται η χρήση της πιροξικάμης σε θηλάζουσες μητέρες, καθώς δεν έχει αποδειχθεί η κλινική ασφάλειά της.

Γονιμότητα
Με βάση τον μηχανισμό δράσης τους, η χρήση των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, ενδέχεται να καθυστερήσει ή να εμποδίσει τη ρήξη των ωοθυλακίων, το οποίο σε ορισμένες γυναίκες έχει συσχετισθεί με αναστρέψιμη στειρότητα. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολίες στη σύλληψη ή βρίσκονται υπό διερεύνηση υπογονιμότητας, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες επιδράσεις, όπως ίλιγγος, υπνηλία, κούραση και οπτικές διαταραχές είναι πιθανές μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Εάν εμφανιστούν αυτές οι επιδράσεις, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγήσουν ή/και να χειριστούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιροξικάμη είναι κατά κανόνα καλώς ανεκτή. Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι πλέον συνηθισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντικειμενικές εκτιμήσεις της εμφάνισης του γαστρικού βλεννογόνου και της απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα απέδειξαν ότι η χορήγηση 20 mg πιροξικάμης ημερησίως, εφάπαξ ή σε διηρημένες δόσεις, έχει πολύ μικρότερη ερεθιστική δράση στο γαστρεντερικό βλεννογόνο από εκείνη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Επιπλέον, οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ ή με COX-2 αναστολείς.

Τα παρακάτω συμβάματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πιροξικάμη:
[Κατάταξη ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τη συχνότητα εμφάνισής τους σε ασθενείς: Πολύ συχνές ≥1/10, συχνές ≥1/100 έως <1/10, όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100, σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000, πολύ σπάνιες <1/10.000, μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)].

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	**Πολύ συχνές**	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη γνωστής συχνότητας**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος						Απλαστική αναιμία Αιμολυτική αναιμία Αναιμία Ηωσινοφιλία Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Αναφυλαξία Ορονοσία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία				Υπεργλυκαιμία Υπογλυκαιμία Κατακράτηση υγρών
Ψυχιατρικές διαταραχές						Κατάθλιψη Μη φυσιολογικά όνειρα Ψευδαισθήσεις Αϋπνία Νοητική σύγχυση Μεταβολές διάθεσης Νευρικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη Κεφαλαλγία Υπνηλία Ίλιγγος				Άσηπτη μηνιγγίτιδα Παραισθησία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	**Πολύ συχνές**	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη γνωστής συχνότητας**
Οφθαλμικές διαταραχές			Θαμπή όραση			Ερεθισμός του οφθαλμού Οίδημα οφθαλμών
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές				Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών			Καρδιακή ανεπάρκεια Αρτηριακά θρομβωτι-κά επεισόδια
Αγγειακές διαταραχές						Αγγειίτιδα Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου						Βρογχόσπασμος Δύσπνοια Επίσταξη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	**Πολύ συχνές**	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη γνωστής συχνότητας**
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακή δυσφορία Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Επιγαστρική δυσχέρεια Μετεωρισμός Ναυτία Έμετος Δυσπεψία	Στοματίτιδα			Γαστρίτιδα Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (περιλαμβανομένης της αιματέμεσης και της μέλαινας κένωσης) Παγκρεατίτιδα Διάτρηση Εξέλκωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						Θανατηφόρα ηπατίτιδα Ίκτερος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	**Πολύ συχνές**	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη γνωστής συχνότητας**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Δερματικό εξάνθημα				Αλωπεκία Αγγειοοίδημα Αποφολιδωτική δερματίτιδα Πολύμορφο ερύθημα Μη θρομβοπενική πορφύρα (τύπου Henoch-Schoenlein) Ονυχόλυση Φωτοαλλεργικές αντιδράσεις Σύνδρομο Stevens-Johnson Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (νόσος του Lyell) Κνίδωση Φυσαλιδώδεις-πομφολυγώδεις αντιδράσεις Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	**Πολύ συχνές**	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη γνωστής συχνότητας**
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Αιματουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο Σπειραματονεφρίτιδα Διάμεση νεφρίτιδα Νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού						Μειωμένη γονιμότητα στις γυναίκες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Οίδημα (κυρίως της ποδοκνημικής)				Αίσθημα κακουχίας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	**Πολύ συχνές**	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη γνωστής συχνότητας**
Παρακλινικές εξετάσεις		Αναστρέψιμες αυξήσεις του αζώτου ουρίας του αίματος (BUN) Μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και στον αιματοκρίτη που δεν σχετίζονται με εμφανή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό Αύξηση σωματικού βάρους	Αναστρέψιμες αυξήσεις της κρεατινίνης			Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα Μείωση σωματικού βάρους

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: + 357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης πιροξικάμης, συνιστάται υποστηρικτική και συμπτωματική αγωγή. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ενεργού άνθρακα είναι δυνατόν να προκαλέσει μείωση της απορρόφησης και της επαναπορρόφησης της πιροξικάμης, με αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής ποσότητας του φαρμάκου στον οργανισμό.

Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες μέχρι σήμερα, η αιμοκάθαρση πιθανώς δεν είναι χρήσιμη στην αύξηση της απέκκρισης της πιροξικάμης, καθώς το φάρμακο συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή - Οξικάμες, κωδικός ATC: M01AC01

Η πιροξικάμη είναι ένα ΜΣΑΦ, το οποίο διαθέτει επίσης αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Το οίδημα, η ερυθρότητα, η υπερπλασία των ιστών, ο πυρετός και ο πόνος μπορούν να ανασταλούν σε πειραματόζωα με τη χορήγηση της πιροξικάμης. Η πιροξικάμη είναι δραστική ανεξάρτητα από την αιτιολογία της φλεγμονής. Παρόλο που ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι πλήρως γνωστός, ανεξάρτητες μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν αποδείξει ότι η πιροξικάμη επιδρά σε διάφορα στάδια της ανοσολογικής και της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω:

- Αναστολής της σύνθεσης των προστανοειδών, συμπεριλαμβανομένων των προσταγλανδινών, με την αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση.

- Αναστολής της συσσώρευσης των ουδετεροφίλων.

- Αναστολής της μετανάστευσης των πολυμορφοπύρηνων και των μονοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής.

- Αναστολής της απελευθέρωσης λυσοσωματικών ενζύμων από τα διεγερμένα λευκοκύτταρα.

- Αναστολής της παραγωγής ανιόντος υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα.

- Μείωσης της παραγωγής του ρευματοειδούς παράγοντος τόσο στον οργανισμό όσο και στο αρθρικό υγρό σε ασθενείς με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Έχει αποδειχθεί ότι η πιροξικάμη δεν δρα μέσω διέγερσης του άξονα υπόφυσης-επινεφριδίων. Μελέτες *in vitro* δεν απέδειξαν δυσμενή επίδραση του φαρμάκου στον μεταβολισμό του αρθρικού χόνδρου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η πιροξικάμη απορροφάται καλώς μετά τη χορήγησή της από το στόμα. Με τη χορήγηση τροφής υπάρχει μια μικρή καθυστέρηση στον ρυθμό, αλλά όχι στην έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου όταν χορηγείται από το στόμα. Σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας μετά από εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Μετά από συνεχή θεραπεία με 20 mg ημερησίως, για χρονικό διάστημα ενός έτους, επιτυγχάνονται επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται όταν επιτευχθεί σταθεροποιημένη κατάσταση.

Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα είναι ανάλογες των δόσεων 10 mg και 20 mg και κατά κανόνα επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις εντός 3 έως 5 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου. Η εφάπαξ χορήγηση δόσης 20 mg επιτυγχάνει κατά κανόνα μέγιστες συγκεντρώσεις πιροξικάμης στο πλάσμα ίσες με 1,5 έως 2 μg/ml, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από επανειλημμένη χορήγηση ημερησίας δόσης 20 mg πιροξικάμης σταθεροποιούνται συνήθως σε επίπεδο 3 έως 8 μg/ml. Στους περισσότερους ασθενείς επιτυγχάνονται σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα εντός περίπου 7 έως 12 ημερών.

Θεραπεία με δόση εφόδου 40 mg ημερησίως για τις δύο πρώτες ημέρες, ακολουθούμενη στη συνέχεια από ημερήσια δόση 20 mg, επιτρέπει την επίτευξη ενός υψηλού ποσοστού (περίπου 76%) σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα αμέσως μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης.
Τα επίπεδα του φαρμάκου στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου και ο χρόνος ημιζωής είναι παρόμοια με αυτά μετά από χορήγηση θεραπευτικού σχήματος με ημερήσιες δόσεις 20 mg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η πιροξικάμη μεταβολίζεται εκτενώς και σε ποσότητα μικρότερη από το 5% της ημερήσιας δόσης και απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα και στα κόπρανα. Η πιροξικάμη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 CYP2C9 στο ήπαρ. Μια από τις κύριες μεταβολικές οδούς αποτελεί η υδροξυλίωση του δακτυλίου της πυριδίνης της πλάγιας αλυσίδας του μορίου της πιροξικάμης, ακολουθούμενη από σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ και αποβολή στα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στον άνθρωπο είναι περίπου 50 ώρες.

Φαρμακογενετική

Η δράση του CYP2C9 είναι μειωμένη σε άτομα με γενετικούς πολυμορφισμούς, όπως οι πολυμορφισμοί CYP2C9*2 και CYP2C9*3. Περιορισμένα δεδομένα από δύο δημοσιευμένες αναφορές κατέδειξαν ότι άτομα με γονότυπους, ετερόζυγο CYP2C9*1/*2 (n=9), ετερόζυγο CYP2C9*1/*3 (n=9) και ομόζυγο CYP2C9*3/*3 (n=1), παρουσίασαν 1,7, 1,7 και 5,3 φορές υψηλότερα συστηματικά επίπεδα πιροξικάμης, αντίστοιχα, από τους ασθενείς με CYP2C9*1/*1 (n=17, γονότυπος φυσιολογικού μεταβολισμού) μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από του στόματος. Οι τιμές του μέσου χρόνου ημιζωής της αποβολής της πιροξικάμης σε άτομα με γονότυπους CYP2C9*1/*3 (n=9) και CYP2C9*3/*3 (n=1) ήταν 1,7 και 8,8 φορές υψηλότερες από αυτές των ατόμων με CYP2C9*1/*1 (n=17). Υπολογίζεται ότι η συχνότητα του ομόζυγου γονοτύπου *3/*3 είναι 0% έως 5,7% σε διάφορες φυλετικές ομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έρευνες υποξείας και χρόνιας τοξικότητας έχουν γίνει σε αρουραίους, ποντίκια, σκύλους και πιθήκους με χρήση ημερησίων δόσεων που κυμαίνονταν από 0,3 mg/kg βάρους έως 25 mg/kg βάρους. Η τελευταία αυτή δόση είναι περίπου 90 φορές μεγαλύτερη από τα συνιστώμενα δοσολογικά επίπεδα στον άνθρωπο. Οι μόνες παθολογικές βλάβες που παρατηρήθηκαν ήταν αυτές που συσχετίστηκαν με τοξικότητα σε ζώα, χαρακτηριστικές και με άλλα ΜΣΑΦ, όπως νεφρική θηλώδης νέκρωση και γαστρεντερικές βλάβες. Όσον αφορά στις τελευταίες, οι πίθηκοι αποδείχθηκαν αρκετά ανθεκτικοί σε αυτό το αποτέλεσμα, ενώ οι σκύλοι ασυνήθιστα ευαίσθητοι.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από PVC με φύλλο αλουμινίου.

Feldene 10 mg διασπειρόμενα δισκία
Μέγεθος συσκευασίας: κουτί των 20 δισκίων.

Feldene 20 mg διασπειρόμενα δισκία
Μέγεθος συσκευασίας: κουτί των 10 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα,
Ελλάδα
Τηλέφωνο: 210 6785800

Κύπρος - Τοπικός αντιπρόσωπος:
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ.: +357 22 817690

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Διασπειρόμενα δισκία 10 mg: 41095/10/31-05-2011
- Διασπειρόμενα δισκία 20 mg: 41097/10/31-05-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Διασπειρόμενα δισκία 10 mg
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Απριλίου 1986
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

Διασπειρόμενα δισκία 20 mg
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Απριλίου 1986
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2023