

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FELDEN FLASH 20 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Piroksikam 20 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Aspartam 0.250 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz veya kırık-beyaz, yuvarlak dondurularak kurutulmuş tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artrit, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrılar ve dismenore tedavisinde endikedir.

Güvenlilik profilinden dolayı (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4) NSAİ tedavisinde piroksikam birinci basamak tedavi seçeneği değildir. Piroksikam reçete etme kararı her bir hastanın toplam riskine göre değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 and 4.4).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol etmek için gereken en kısa süreyle minimum etkili dozun kullanımıyla en aza indirilebilir.

Tedavinin sağladığı fayda ve tolerabilitesi 14 gün boyunca izlenmelidir. Tedavinin devamı gerekli görülmesi durumunda buna sık gözlem eşlik etmelidir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu günde tek doz halinde 20 mg'dır. Hastaların büyük çoğunluğunda 20 mg/gün idame dozudur (bkz. Bölüm 4.4).

##### Akut gut

Tedavi 40 mg'lık tek doz ile başlanmalı ve devam eden 4-6 günde tek doz veya bölünmüş dozlar halinde verilen günlük 40 mg ile devam edilmelidir. Piroksikam gutun idame tedavisinde endike değildir.

### *Akut kas iskelet sistemi ağrıları*

Tedaviye ilk 2 gün tek doz veya bölünmüş dozlar halinde 40 mg ile başlanmalı ve tedavi süresinin geri kalanı olan 7-14 günde doz günlük olarak 20 mg'a düşürülmelidir.

### *Dismenore*

Primer dismenore tedavisine belirtilerin ilk hissedildiği anda tek doz veya bölünmüş dozlar halinde ilk 2 gün 40 mg ile başlanması önerilir. Gerekli durumlarda tedavi devam eden 1-3 gün boyunca günlük tek doz 20 mg ile devam edilebilir.

### **Uygulama şekli:**

Ağızdan alınır.

FELDEN FLASH tablet su ile yutulabilir veya dil üzerinde erimesi için konur sonra tükürük veya su ile süspansiyon gibi yutulur. FELDEN FLASH ağızda su veya tükürük varlığında hemen çözülür. Tercihen, yemekle birlikte ya da yemekten sonra alınabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hastalar yakından takip edilmeli ve gerekli ise doz azaltılmalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hastalar yakından takip edilmeli ve gerekli ise doz azaltılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Bu yüzden, pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı ve güçten düşmüş bünyeli hastalar yan etkileri daha az tolere edebilir. Diğer tüm nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) olduğu gibi, piroksikam, böbrek bozukluğu, karaciğer veya kalp rahatsızlığı bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

80 yaşından büyük hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Daha önce piroksikam veya bu ilacın içindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılık göstermiş kişilerde, şiddetine bakılmaksızın piroksikama, diğer NSAİİ'lere ve diğer ilaçlara karşı daha önce deri reaksiyonu göstermiş kişilerde FELDEN FLASH kullanılmamalıdır. Aspirin ve diğer

NSAİİ'lerle çapraz duyarlılık potansiyeli mevcuttur. FELDEN FLASH, aspirin veya diğer NSAİİ'lerle astım semptomları, nazal polipler, anjioödem veya ürtiker görülen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu gibi hastalarda ciddi, nadiren fatal, anafilaktoid benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

- Koroner arter bypass greft uygulamasıyla ilişkili olarak operasyon öncesinde ve sonrasındaki ağrı tedavisinde (bkz. Bölüm 4.4);
- İnflamatuvar gastrointestinal (Gİ) bozukluk ya da Gİ kanama varlığında;
- Gİ kanamaya yol açabilecek ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Gİ kanser ya da divertikülit hikayesi bulunan hastalarda;
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda;
- Hamileliğin son trimesterinde kontrendikedir.
- Eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi alerjik deri reaksiyonları hikayesi bulunan hastalarda kontrendikedir.
- Antikoagülanlarla eş zamanlı kullanılmamalıdır.
- Gİ ülserasyon, kanama ya da perforasyon hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.
- Aktif veya nükseden peptik ülser/hemoraji öyküsü (iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyon veya kanama epidozu) varsa;
- Diğer NSAİİ'lerle (analjezik dozda selektif COX-2 inhibitörleri ve aspirin dahil) birlikte kullanılmamalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Piroksikamın, COX-2 inhibitörleri içeren NSAİİ'lerle eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

##### **Kardiyovasküler risk**

- NSAİİ'ler, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme risklerinde ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilirler. Bu risk kullanım süresiyle birlikte artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıkla ilgili risk faktörü taşıyan hastalarda bu risk en yüksek düzeydedir.
- FELDEN FLASH'ın, koroner arter bypass greft uygulamasıyla ilişkili olarak operasyon öncesinde ve sonrasındaki ağrı tedavisinde kullanılması kontrendikedir.

##### **Gastrointestinal risk**

- NSAİİ'ler, kanama, ülser, mide ya da bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal advers etkilerle ilgili riskte ölümcül olabilecek artış ara sebep olabilir. Bu etkiler, kullanım sırasında her an, uyarıcı semptomlar göstermeden ortaya çıkabilir. Ciddi Gİ etkiler için yaşlılar en büyük risk grubunu oluşturur.

Tedavinin etkinliği ve tolerabilitesi periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir. Gİ olaylarla ilişkili veya deri reaksiyonunun ilk olarak görülmesi durumunda tedavi ivedilikle sonlandırılmalıdır.

Piroksikam ile tedavi edilen hastalarda advers olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

#### Kardiyovasküler trombotik etkiler

Bazı selektif COX-2 inhibitörü ya da non-selektif NSAİİ'lerle, 3 yıla varan klinik araştırmalar, ölümcül olabilecek derecede ciddi kardiyovasküler trombotik olaylarda, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabileceğini göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. Daha önce kardiyovasküler semptomlar yaşanmamış olsa bile, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Benzer şekilde kardiyovasküler olaylar için risk faktörlerine (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara kullanımı) sahip hastaların uzun vadeli tedavilerine başlamadan önce de dikkat edilmesi gerekmektedir. Hastalara, ciddi kardiyovasküler toksisite belirti ve/veya semptomları hakkında ve meydana geldikleri takdirde yapılması gerekenler hakkında bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Yapılan iki büyük kontrollü klinik araştırma sonucuna göre, koroner arter bypass greft uygulamasını takiben 10-14 gün arasında ağrı tedavisi için bir COX-2 selektif NSAİİ kullanımının miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Eş zamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve FELDEN'in eşzamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

#### Hipertansiyon

Diğer tüm NSAİİ'lerle olduğu gibi, piroksikam da hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiazid diüretik ya da loop diüretik alan hastalarda NSAİİ kullanımı, bu tedavilere yanıtın bozulmasına neden olabilir. Piroksikam da dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Piroksikam tedavisi başlangıcında ve tedavi boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

#### Gİ etkiler, Gİ ülserasyon riski, kanama ve perforasyon

Piroksikam da dahil, NSAİİ'ler, kanama, ülserasyon ve midenin, ince bağırsağın veya kalın bağırsağın perforasyonu gibi ölümcül olabilecek şekilde ciddi Gİ advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi yan etkiler semptomları olsun veya olmasın herhangi bir zamanda NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda oluşabilir. Kısa ve uzun süreli NSAİİ kullanımı Gİ olay riskini artırır. Gözlemsel çalışma sonuçlarına göre, piroksikam içeren preparatlar diğer NSAİİ'lere kıyasla ciddi Gİ toksisite riski taşımaktadır. Gİ olaylar açısından belirgin riske sahip hastalar, piroksikam tedavisine başlamadan önce dikkatlice değerlendirilmelidir. Gastrointestinal korumaya ihtiyaç duyan hastalarda koruyucu ajanlar (örn. misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) ile kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.

NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama

ve perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastalarinsa yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını artırmaktadır. Ancak, kısa süreli tedavi daha risksiz değildir. Önceden ülser hastalığı ya da Gİ kanama hikayesi olan hastalara piroksikam dahil NSAİİ'ler önerilirken çok dikkatli olunmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya Gİ kanama hikayesi olan NSAİİ kullanan hastalarda Gİ kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, daha uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara içimi, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ölümcül Gİ olaylarla ilgili spontan bildirimler en çok yaşlı ve güçten düşmüş hastalarda gerçekleşmektedir; bu nedenle bu popülasyonu tedavi ederken özel dikkat gösterilmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda advers Gİ olaylar ile ilgili potansiyel riski en aza indirmek için, etkili olan en düşük dozlar mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında görülebilecek Gİ ülserasyon ve kanama risklerine karşı dikkatli olmalı ve ciddi bir Gİ advers olaydan şüpheniildiğinde acilen yeni bir değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Bu da, ciddi Gİ advers olay olasılığı ortadan kaldırılana kadar NSAİİ kullanımına ara verilmesini kapsamalıdır. Yüksek risk altındaki hastalar için, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedavi şekilleri düşünölmelidir.

#### Ciddi Gİ komplikasyonlar

Ciddi Gİ komplikasyonlar geliştirme riski yaş ile artar. 70 yaş ve üstü yaş grubu yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirilirler. 80 yaşından büyük hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Piroksikam alan hastalarda Gİ kanama veya ülserasyon meydana geldiğinde, tedavi kesilmelidir. Yaşlılar, kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, eşzamanlı aspirin kullanan hastalar veya ülserasyon, Gİ kanama veya inflamatuvar rahatsızlıklar gibi Gİ hastalık yaşamış veya yaşıyor olan hastalar, NSAİİ'lerle bu tür Gİ komplikasyonları geliştirme riski en fazla olan hastalardır. Bu nedenle, piroksikam bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Bu hastalar tedaviye mümkün olan en düşük dozda başlamalıdır.

Gİ bulgu hikayesi olan hastalar, özellikle de yaşlılar, özellikle tedavinin başlangıç evrelerindeki olağandışı abdominal semptomları (özellikle Gİ kanama) bildirmelidir. Ülserasyon veya kanama riskini artırabilecek oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi antitrombosit ajanlar benzeri ilaçları eş zamanlı olarak alan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, bu risk altındaki hastalarda piroksikamın koruyucu ajanlar (örn. misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) ile kombinasyon tedavisi düşünölmelidir.

#### Renal etkiler

Nadir durumlarda, NSAİİ'ler interstisyel nefrit, glomerülit, papiller nekroz ve nefrotik sendroma sebep olabilir.

NSAİİ'ler renal kan akımı ve kan volümü azalmış hastalarda böbrek

perfüzyonunun devamında destek rolü oynayan renal prostaglandin sentezini inhibe eder. Bu hastalarda NSAİİ'lerin verilmesi belirgin böbrek dekompenstasyonunu hızlandırır ki, tipik olarak iyileşme NSAİİ'nin kesilmesinden sonra mümkün olabilir. Böyle bir reaksiyon için en büyük risk grubu kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom, diüretik ve ADE inhibitörleri kullanan hastalar, yaşlılar ve aşikar böbrek hastalığı olan hastalardır. Bu hastalar NSAİİ tedavisi sırasında dikkatle takip edilmelidir. Ciddi dehidratasyonlu hastalar ile böbrek hastalığı olan bireylerde dikkatli olunmalıdır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

#### İlerlemiş böbrek hastalığı

FELDEN FLASH'ın ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla, ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda FELDEN FLASH tedavisi önerilmez. Ancak, FELDEN FLASH ile tedavi gerekliyse, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi tavsiye edilir.

#### Anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, FELDEN FLASH tablete önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.3). Anafilaktoid bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

#### Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

Piroksikam da dahil olmak üzere prostaglandin sentezini inhibe eden NSAİİ kullanan hastaların bazılarında sıvı tutulması ve ödem ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle kalp fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği ya da hipertansiyonu olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

#### Deri reaksiyonları

Piroksikam dahil, NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadiren ve bazıları ölümcül olabilen, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir. Gözlemsel çalışma bulguları, piroksikamın diğer non-oksikam NSAİİ'lere göre daha fazla deri reaksiyonu riski olabileceği yönündedir. Hastaların en çok tedavi seyrinin başlarında bu olaylarla ilgili risk altında olduğu görülmektedir, olguların çoğunluğunda olay başlangıcı tedavinin ilk haftalarında meydana gelmektedir. Ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve bulguları hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Deri döküntüsü, mukoza lezyonları veya başka her türlü aşırı duyarlılık belirtisi ilk ortaya çıktığında piroksikam kesilmelidir. Eğer hasta piroksikam kullanımı ile Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz geliştirdiyse, bu hastada piroksikam herhangi bir zamanda tekrar başlatılmamalıdır.

#### Hepatik etkiler

FELDEN FLASH da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de anlamlı yükselmeler (normalin üst limitinin yaklaşık üç veya daha fazla katında) bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, FELDEN FLASH tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer reaksiyonun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir. Bazıları ölümle sonuçlanmak üzere sarılık, fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. Karaciğer hastalığına işaret eden klinik belirti ve semptomların gelişmesi veya sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelmesi halinde, FELDEN FLASH tedavisi kesilmelidir.

#### Hematolojik etkiler

FELDEN FLASH da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlamayan bir etki olabilir. FELDEN FLASH da dahil olmak üzere NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi edilen, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobinin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

Trombosit agregasyonunu inhibe eden NSAİİ'lerin bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. FELDEN FLASH genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. FELDEN FLASH alan ve trombosit fonksiyonlarındaki değişimlerden koagülasyon bozuklukları gibi advers şekilde etkilenebilecek ve antikoagülan kullananlar hastalar dikkatle izlenmelidir.

#### Önceden var olan astım

Astım hastalarının aspirine duyarlı astımı olabilir. Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, fatal olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar FELDEN FLASH kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

#### Oftalmolojik etkiler

NSAİİ'lerle advers göz bulguları bildirildiğinden FELDEN FLASH ile tedavi sırasında göz şikayetleri gelişen hastalarda oftalmik değerlendirme yapılmalıdır.

#### Bozulmuş kadın fertilitesi

Piroksikam kadın fertilitisini bozabilir. Bu nedenle gebe kalmak isteyen kadınlara önerilmez.

#### Laboratuvar testleri/monitörizasyon:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabileceğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ve semptomları açısından hastaları izlemelidir. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (örneğin eozinofili, döküntü vb.) ortaya çıkarsa FELDEN FLASH kesilmelidir.

Zayıf CYP2C9 metabolizörleri

CYP2C9 substratlarıyla önceki hikayesine/deneyimine dayanılarak zayıf CYP2C9 metabolizörü olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda düşük metabolik klerens nedeniyle plazma düzeyleri anormal derecede yüksek olabileceğinden, bu hastalara piroksikam dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Genel

FELDEN FLASH içerdiği aspartama bağlı olarak 10 mg dozda 0.07 mg ve 20 mg dozda 0.14 mg fenilalanin içerir. Fenilketonürisi olan hastalar için zararlı olabilir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

*Diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri (ARA) dahil antihipertansifler*

NSAİİ'ler, diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların etkililiğini azaltabilir. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda (örn., dehidrate hastalar veya böbrek fonksiyonu azalmış yaşlı hastalar) bir ADE inhibitörü veya ARA'nın bir siklooksijenaz inhibitörüyle birlikte uygulanması, genellikle geri döndürülebilir olası akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonları bozukluğu ile sonuçlanabilir. Piroksikamı bir diüretikle, bir ADE inhibitörü veya bir ARA ile birlikte alan hastalarda bu etkileşimlerin meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, bu ilaçların eşzamanlı uygulanması, özellikle de yaşlılarda dikkatli şekilde yapılmalıdır. Hastalara uygun hidrasyon uygulanmalı ve eşzamanlı tedavinin başında ve ondan sonra da düzenli olarak böbrek fonksiyonu izlenmesinin gerekli olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Furosemid:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, FELDEN FLASH dahil NSAİİ kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (bkz. bölüm 4.4) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler:

FELDEN FLASH diğer NSAİİ'ler gibi trombosit agregasyonunu azaltarak kanama süresini uzatabilir. Kanama zamanı takibinde bu husus akılda tutulmalıdır.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, FELDEN FLASH'ın asetilsalisilik asit veya bir başka NSAİİ ile beraber kullanılması önerilmez. Çünkü kombinasyonun, piroksikamın tek başına kullanımı ile elde edilenden daha fazla fayda sağlayacağı konusundaki veriler yetersizdir ve advers reaksiyon potansiyeli artar.

İnsanlarda yapılan çalışmalar FELDEN FLASH ve asetilsalisilik asidin birlikte verilmesinin piroksikamın plazma konsantrasyonunu normal değerlerin %80'ine düşürdüğünü göstermiştir.

FELDEN FLASH aspirinle birlikte verildiğinde, serbest FELDEN FLASH



klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, piroksikam ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını artırdığından, genellikle önerilmemektedir.

#### *Antikoagülanlar*

Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir. İki ilacı birlikte alan kullanıcılardaki ciddi Gİ kanama riski ilaçlardan sadece birini kullananlardakinden daha yüksektir.

Varfarin gibi antikoagülanlarla birlikte FELDEN FLASH verilmesiyle diğer NSAİİ'lerde de olduğu gibi antikoagülanların etkisinde artış olabilir. Bu nedenle FELDEN FLASH ve oral antikoagülanların birlikte verilmesinden kaçınılmalıdır.

#### *Antasitler*

Antiasidler ile birlikte kullanımı piroksikamın plazma seviyesini etkilemez.

*Antiplatelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler):*  
Gİ kanama riskinde artışa sebep olur.

#### *Kardiyak glikozitler (digoksin ve digitoksin)*

NSAİİ'ler kardiyak yetmezliğini ağırlaştırabilir, glomerüler filtrasyon hızını (GFH) düşürebilir ve plazma glikozit düzeylerini artırabilir.

FELDEN FLASH'ın digoksin veya digitoksin ile birlikte kullanılması bu ilaçların plazma düzeyini etkilememektedir.

#### *Simetidin*

İki ayrı klinik çalışmanın sonuçları simetidin verilmesinin ardından piroksikam absorpsiyonunda hafif bir artış olduğunu ama eliminasyon parametrelerinde anlamlı değişiklikler olmadığını göstermektedir. Simetidin piroksikamın eğri altı alanını (EAA 0-120 saatler) ve Cmax'ını yaklaşık %13-15 artırır. Eliminasyon hızı sabitleri ve yarı ömrü belirgin değişiklik göstermez. Absorpsiyondaki anlamlı ama küçük artışın klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir.

#### *Kortikosteroidler*

Gİ ülserasyon veya kanama riskinde artma görülür. Kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi hastalığın şiddetlenmesine neden olabilir. Uzun süredir kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, tedavi yavaş yavaş azaltılmalıdır.

#### *Proteinlere bağlanan diğer ajanlar*

FELDEN FLASH proteinlere yüksek oranda bağlanır bu yüzden diğer proteinlere bağlanan ilaçlarla yer değiştirebilir. Proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar alan hastalara FELDEN FLASH verirken, gerekli olabilecek doz değişiklikleri için hekim hastayı yakından izlemelidir.

#### *Lityum*

FELDEN FLASH dahil NSAİİ'lerin lityumun plazma kararlı durum seviyelerini etkilediği bildirilmiştir. FELDEN FLASH tedavisine başlarken, dozunu ayarlarken veya keserken bu düzeylerin izlenmesi önerilir.

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde yükselme ve renal lityum klirensinde

azalmalara neden olmaktadır. Lityum için minimum konsantrasyon artışı % 15, renal klirens azalması ise % 20'dir. Bu etkiler, NSAİİ'nin renal prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlanmaktadır. Bu nedenle, NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı kullanıldığında hastalar lityum toksisitesi ihtimaline karşı dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

#### *Metotreksat*

Metotreksat eliminasyonunu azaltabileceğinden akut toksisiteye neden olabilir. Metotreksatla birlikte NSAİİ'ler kullanıldığında, özellikle yüksek dozda metotreksat alan hastalarda metotreksatın plazma seviyelerinin artmasına bağlı toksisite meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini rekabetçi şekilde inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu, metotreksat toksisitesini artırabileceklerine işaret etmektedir. NSAİİ'ler metotreksatla eş zamanlı kullanılırken dikkat edilmelidir.

#### *Siklosporin, Takrolimus*

NSAİİ'lerin siklosporin veya takrolimus ile birlikte kullanımı nefrotoksisite riskinde artış meydana getirebilir.

#### *Kinolon grubu antibiyotikler:*

Konvülsiyon riskinde artış olabilir.

#### *Mifepriston:*

NSAİİ'ler gebeliğin sonlandırılması için kullanılabilen mifepriston ile etkileşime girebilir.

#### *Kolestiramin:*

Kolestiramının oral klerensi artırdığı ve piroksikamın yarı ömrünü azalttığı gösterilmiştir. Bu etkileşimi azaltmak için, piroksikamın kolestiraminden en az iki saat önce ya da kolestiraminden 6 saat sonra verilmesi konusunda dikkatli olunmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Mevcut değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. FELDEN FLASH'ın güvenliği ve etkinliği çocuklarda belirlenmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: 1. ve 2. trimesterde C son trimesterde X

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi devamlılığı için doktora danışmalıdır. FELDEN FLASH kullanımı doğurganlığı azaltabileceğinden

hamile kalmayı düşünen kadınlarda kullanılması tavsiye edilmez.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlarda yapılan testlerde hiçbir teratojenik etki görülmemiş olsa da, FELDEN FLASH'ın gebelik sırasındaki ya da laktasyon sırasındaki güvenliliği henüz belirlenmemiştir. FELDEN FLASH siklooksijenaz enziminin reversible inhibisyonu ile prostaglandin sentez ve salınımını inhibe eder. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Bu etki, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, gebe hayvanlarda gebeliğin son dönemlerine kadar kullanılmaya devam edildiğinde distosi ve doğumun gecikmesi insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkileri (duktus arteriosus kapanması riski) dikkate alındığında, gebeliğin son trimesterinde kullanılması kontrendikedir. Doğumun başlaması gecikebilir ve süre uzayabilir; bunun yanı sıra hem annede hem de çocukta kanama eğilimi artar.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebelik üzerinde advers etki gösterebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler gebeliğin erken dönemlerinde kullanılan prostaglandin sentez inhibitörlerinin kullanımı sonrasında spontan düşük riskinde artış olduğunu göstermiştir. Hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörlerinin kullanımının pre ve post-implantasyon kayıplarında artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir. NSAİİ'ler, hasta açısından potansiyel yararın fetüs açısından söz konusu olan potansiyel riske göre ağır bastığı durumlar haricinde, gebeliğin ilk iki trimesterinde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Yapılan bir çalışmada anne sütündeki piroksikam miktarının anne plazma konsantrasyonunun % 1 ila % 3'ü kadar olduğu gösterilmiştir. 52 gün süreyle tedavi sırasında plazmadaki piroksikamın sütte biriktiği görülmemiştir. Ancak emziren annelerde klinik emniyeti henüz kanıtlanmadığından FELDEN FLASH kullanılması önerilmez.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Etki mekanizması baz alındığında piroksikamın dahil olduğu NSAİİ'in kullanımı bazı kadınlarda reversible infertilite ile alakalı olarak yumurta foliküllerin atılmasını geciktirebilir veya engelleyebilir. Gebe kalmada zorluk yaşayan veya kısırlık problemi olup olmadığı araştırılan kadınlarda piroksikamın dahil olduğu NSAİİ'lerin bırakılması düşünülmelidir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

NSAİİ'leri aldıktan sonra baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk ve görme rahatsızlığı gibi istenmeyen etkiler görülme ihtimali vardır. Bu belirtiler gözlemlendiği takdirde hastaların araç ya da makine kullanmamaları tavsiye edilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

FELDEN FLASH genellikle iyi tolere edilir. GI semptomlar en sık rastlanan yan etkilerdir ama çoğunlukla tedaviyi engellemez.

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın : Anemi, eozinofili, lökopeni, trombositopeni  
Bilinmiyor : Aplastik anemi, hemolitik anemi

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Anafilaksi, serum hastalığı

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın : Anoreksi, hiperglisemi  
Yaygın olmayan : Hipoglisemi  
Bilinmiyor : Sıvı retansiyonu

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor : Mizaç değişiklikleri, mental konfüzyon, depresyon, sinirlilik, rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uykusuzluk

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın : Sersemlik, baş ağrısı, somnolans, vertigo  
Bilinmiyor : Parestezi, aseptik menenjit

##### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan : Bulanık görme  
Bilinmiyor : Gözlerde şişlik, gözde irritasyon

##### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın : Kulak çınlaması,  
Bilinmiyor : Duymada güçlük

##### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan : Çarpıntı  
Bilinmiyor : Kalp yetmezliği, arteriyel trombotik olaylar

##### **Vasküler hastalıkları**

Bilinmiyor : Hipertansiyon, vaskülit

##### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor : Bronkospazm, epistaksis, dispne

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Abdominal rahatsızlık, karın ağrısı, diyare, gaz, hazımsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, epigastrik sıkıntı  
Yaygın olmayan : Stomatit

Bilinmiyor : Pankreatit, perforasyon, ülserasyon, gastrit, Gİ kanama (hematemez ve melena dahil), kolitte şiddetlenme, Crohn hastalığı

#### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Bilinmiyor : Sarılık, fatal hepatit

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın : Kaşıntı, döküntü

Çok seyrek : Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar(Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz)

Bilinmiyor : Alopesi, anjioödem, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforma, nontrombositopenik purpura (Henoch-Schönlein), onikoliz, fotoalerjik reaksiyonlar, ürtiker, vezikülobüllöz reaksiyonlar

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek : İnterstisyel nefrit, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz

Bilinmiyor : Glomerulonefrit

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor : Dişi fertilitede azalma

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın : Ödem (genellikle ayak bileklerinde)

Bilinmiyor : Halsizlik

#### **Araştırmalar:**

Yaygın : Serum transaminaz düzeyinde artış, kilo artışı

Bilinmiyor : Pozitif ANA, kilo azalması, aşık ar Gİ kanamaya bağlı olmaksızın hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinde azalma, BUN ve kreatinin değerinde geri dönüşümlü artış

#### **Gastrointestinal:**

Bunlar en sık karşılaşılan yan etkilerdir; ancak çoğu durumda tedavinin seyrini etkilememektedir. Gastrik mukoza görünümünün ve intestinal kan kaybının objektif değerlendirilmesi, FELDEN FLASH'ın tek doz veya bölünmüş dozlar halinde 20 mg/gün verilmesinin asetilsalisilik aside kıyasla Gİ traktüsü belirgin olarak daha az tahriş ettiğini göstermiştir.

Bazı epidemiyoloji çalışmalarında, piroksikamda gastrointestinal advers reaksiyonlar riskinin bazı NSAİİ'lere kıyasla daha yüksek olduğu öne sürülmüştür; ancak bu durum çalışmaların hepsinde doğrulanmamıştır. 20 mg ve üzeri dozların uzun süreli verilmesi (birkaç günden daha uzun süreyle) Gİ yan etki riskini artırır. Ancak bu risk daha düşük dozlarda da oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4).

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kardiyak yetmezlik bildirilmiştir. Dolayısıyla, yaşlı hastalarda ya da kardiyak fonksiyonu kompromize olan hastalarda konjestif kalp yetmezliğine zemin hazırlama olasılığı akılda tutulmalıdır.

Klinik çalışma verileri ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle de yüksek dozlarda ve uzun dönemli tedavinin) arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokard infarktüsü ya da inme) görülme riskinde küçük bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

**Karaciğer fonksiyonu:**

Çeşitli karaciğer fonksiyonu parametrelerinde değişiklikler gözlenmiştir. Bu tür reaksiyonlar nadiren görülsede, karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallik devam eder ya da kötüleşirse, karaciğer hastalığıyla uyumlu klinik semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler meydana gelirse (örn. eozinofili, döküntü, vb.), FELDEN FLASH uygulaması kesilmelidir.

**Diğer:**

Rutin oftalmoskopi ve yarı lamba muayeneleri, oküler değişikliklere dair herhangi bir kanıt göstermemiştir.

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

FELDEN FLASH ile doz aşımı durumunda destek tedavisi ve semptomatik tedavi gereklidir. Çalışmalar aktif kömür verilerek piroksikam absorpsiyon ve reabsorpsiyonunun azaldığını bunun da vücuda girecek total aktif ilaç miktarını azalttığını gösterir.

Henüz bu konuda bir çalışma yapılmamış olsa da, piroksikam yüksek oranda proteinlere bağlandığı için, piroksikamın eliminasyonunu artırılmasında hemodiyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antiinflamatuvar ve antiromatik ilaçlar (NSAİİ'ler)

ATC kodu: M01AC01

FELDEN FLASH analjezik ve antipiretik özelliklere de sahip bir non-steroidal antiinflamatuvar ajandır. FELDEN FLASH uygulanmasıyla ödem, eritem, doku proliferasyonu, ateş ve ağrının tümü inhibe edilebilir. Sebebi ne olursa olsun, inflamasyona karşı etkilidir. Etki şekli tamamen anlaşılacakla beraber, birbirinden bağımsız *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, FELDEN FLASH'ın immün ve inflamatuvar cevaplardaki birçok adımı aşağıdaki yollar aracılığıyla etkilediğini göstermiştir:

- Prostaglandin de dahil olmak üzere, siklooksijenaz enziminin geri dönüşümlü inhibisyonu yoluyla prostanooid sentezi inhibisyonu.
- Nötrofil agregasyon inhibisyonu.
- İnflamasyon bölgesine polimorfonükleer hücre ve monosit migrasyonunun inhibisyonu.
- Stimüle lökositlerden lizozomal enzim salımının inhibisyonu.
- Seropozitif romatoid artrit hastalarında hem sistemik hem de sinovyal sıvı romatoid faktör üretiminin azaltılması.

Piroksikamın hipofiz-adrenal aksisi stimülasyonu yolu ile etki göstermediği belirlenmiştir. *In vitro* çalışmalar, kıkırdak metabolizması üzerinde herhangi negatif bir etki göstermemiştir.

Klinik çalışmalarda piroksikam çeşitli etiyolojilere bağlı ağrılarda (posttravmatik ağrı, post-operatif ağrı) etkili bulunmuştur. Analjezik etkinliği hızlı başlar.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Oral alınımı takiben FELDEN FLASH iyi emilir. Yiyecek ile emilim hızı hafif azalır da ağızdan alınmayı izleyen absorpsiyon düzeyi değişmez. İnsanda plazma yarı ömrü yaklaşık 50 saattir ve günde tek dozla gün boyunca stabil plazma konsantrasyonları devam ettirilir. 20 mg/gün dozla bir yıllık sürekli tedavi, ilk dozla elde edilen kararlılık durumuna benzer kan düzeyleri geliştirir.

#### Dağılım:

İlacın plazma konsantrasyonları 10 ve 20 mg dozları için orantılıdır ve genellikle uygulamadan 3-5 saat sonra zirveye ulaşır. 20 mg'lık tek doz genellikle 1.5 - 2 mcg/ml'lik zirve plazma seviyeleri yaparken, 20 mg piroksikamın tekrarlanan günlük oral alımlarından sonra varılan maksimum ilaç plazma konsantrasyonları genellikle 3-8 mcg/ml arasında stabilize olur. Çoğu hasta 7-12 gün içinde kararlı durum plazma düzeyine ulaşır.

İlk iki gün 40 mg/gün yükleme dozu rejiminin ardından 20 mg/gün ile devam edilmesi, ikinci doz uygulamasının hemen ardından yüksek oranda (yaklaşık %76) kararlı durum düzeylerine ulaşılmasını sağlar. Kararlı durum düzeyleri, eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarı ömrü 20 mg/gün'lük doz rejimi ile benzerdir.

#### Biyotransformasyon:

CYP2C9 substratlarıyla önceki hikayesine/deneyimine dayanılarak zayıf CYP2C9 metabolizörü olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda düşük metabolik klerens nedeniyle plazma düzeyleri anormal derecede yüksek olabileceğinden, bu hastalara piroksikam dikkatle uygulanmalıdır.

#### Eliminasyon:

FELDEN FLASH yoğun olarak metabolize olur ve günlük dozun %5'den azı idrarla ve feçesle değişmemiş olarak atılır. Piroksikamın metabolizması ağırlıklı olarak karaciğerde ve sitokrom P450 CYP 2C9 aracılığıdır. Önemli bir metabolik yol, FELDEN FLASH yan zincirindeki pridil halkasının hidroksilasyonu ve bunu takiben glukronik asitle konjugasyonu ve idrarla atılımıdır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doz oransallığı değerlendirilmemiştir.

#### Farmakogenetik:

Genetik polimorfizmleri olan kişilerde (CYP2C9\*2 ve CYP2C9\*3 polimorfizmleri gibi) CYP2C9 aktivitesi azalır. Yayımlanmış iki raporda yer alan sınırlı veriler, heterozigot CYP2C9\*1/\*2 (n=9), heterozigot CYP2C9\*1/\*3 (n=9) ve homozigot CYP2C9\*3/\*3 (n=1) genotipleri olan gönüllülerde oral yolla tek doz uygulamasını takiben pirosikam sistemik düzeylerinin CYP2C9\*1/\*1 (n=17, normal metabolize edici genotip) genotipi olan gönüllülerdekinin sırasıyla 1.7, 1.7 ve 5.3 katı olduğunu göstermiştir. Piroksikamın CYP2C9\*1/\*3 (n=9) ve CYP2C9\*3/\*3 (n=1) genotipleri olan gönüllülerdeki ortalama eliminasyon yarılanma ömrü, CYP2C9\*1/\*1 (n=17) genotipi olan gönüllülerdekinin sırasıyla 1.7 ve 8.8 katı olmuştur. Çeşitli etnik gruplardaki homozigot \*3/\*3 genotipi sıklığının %0 ila %5.7 olduğu tahmin edilmektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Farelerde, sıçanlarda, köpek ve maymunlarda, 0.3 mg/kg/gün ile 25 mg/kg/gün aralığında değişen dozlarda, subakut ve kronik toksisite çalışmaları yapılmıştır. Tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık 90 misline kadar doz uygulanmıştır. Gözlenen patoloji, karakteristik olarak NSAİİ'lerin hayvan toksikolojisine eşlik eden; renal papiller nekroz ve Gİ lezyonlardır. Bu dozda, maymunların bu etkiye gayet dirençli olduğu gözlenmiştir, köpekler ise nadiren hassastır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Jelatin (sığırcı kaynaklı)  
Mannitol  
Aspartam (E951)  
Sitrik asit (susuz)  
Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Mevcut değildir.

### **6.3. Raf ömrü**



36 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVDC kaplı PVC/ kağıt folyo laminat alüminyum blister ile ambalajlanmıştır. Tablet dondurularak kurutulmuş fiziksel yapısına bağlı olarak, tablet arkadan basınca çıkan cinsten değildir. Tablet karşısına gelen kağıt kısmın kaldırılmasıyla çıkmakta ve böylelikle tek tablet olarak çıkarılmaktadır. Her kutu 10 tablet içerir.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.  
Muallim Naci Cad. No:55  
34347 Ortaköy-İSTANBUL  
Tel : 0 212 310 70 00  
Faks : 0 212 310 70 58

**8. RUHSAT NUMARASI**

96/96

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.03.1995  
Ruhsat yenileme tarihi: 16.10.2009

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**