

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FELDENE, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg piroksykamu (*Piroxicamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol benzylowy (20 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Feldene należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Piroksykam jest wskazany w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Ze względu na profil bezpieczeństwa, piroksykam (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4) nie jest lekiem pierwszego rzutu w przypadku wskazań do stosowania leków z grupy NLPZ.

Decyzja o zaleceniu stosowania piroksykamu powinna opierać się na ocenie sumarycznego ryzyka u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania domięśniowego.

Rozpoczęcie leczenia piroksykamem powinno być zlecane przez lekarzy z doświadczeniem w ocenie diagnostycznej i leczeniu pacjentów z zapalnymi lub zwyrodnieniowymi chorobami reumatycznymi. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 20 mg.

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres, konieczny do złagodzenia objawów. Korzyści z leczenia i jego tolerancja powinny być zweryfikowane w ciągu 14 dni. Jeżeli kontynuacja leczenia zostanie uznana za konieczną, należy dokonywać częstej weryfikacji jej zasadności.

Ponieważ udowodniono związek stosowania piroksykamu ze zwiększonym ryzykiem powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć potrzebę podawania produktu w skojarzeniu z lekami chroniącymi błonę śluzową żołądka (np. z mizoprostolem lub z inhibitorami pompy protonowej), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Piroksykam w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych zalecany jest do leczenia początkowego stanów ostrych oraz zaostrzenia przewlekłych stanów chorobowych. Wstrzyknięcia domięśniowe piroksykamu należy wykonywać we względnie duże mięśnie przy zachowaniu aseptyki.

Proponowanym miejscem wstrzyknięcia jest górny zewnętrzny kwadrant pośladka (tj. mięsień pośladkowy wielki). Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków podawanych domięśniowo, przed wykonaniem wstrzyknięcia należy zaaspirować, aby upewnić się, czy końcówka igły nie znajduje się w świetle naczyń.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę. W niewielkiej grupie pacjentów wystarczające może być podanie dawki podtrzymującej 10 mg na dobę (Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Ze względu na profil bezpieczeństwa przewodu pokarmowego (patrz punkty 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), piroksykam nie powinien być stosowany w leczeniu pierwszego rzutu, gdy wskazane jest stosowanie NLPZ. Z tego samego powodu nie należy go stosować u pacjentów najbardziej narażonych na poważne działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Stosowanie u dzieci

Dawkowanie i wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

4.3 Przeciwwskazania

- Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego czynna lub w wywiadzie.
- Choroby przewodu pokarmowego ze zwiększonym ryzykiem krwawień, takie jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego – Crohna, nowotwory przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie.
- Pacjenci z czynnym owrzodzeniem przewodu pokarmowego, zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego lub krwawieniem z przewodu pokarmowego.
- Jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami COX-2 i z kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwbólowych.
- Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwzakrzepowymi.
- Ciężkie reakcje alergiczne na piroksykam w wywiadzie, szczególnie reakcje skórne, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, przebyta reakcja skórna (niezależnie od stopnia ciężkości) na piroksykam, inne leki z grupy NLPZ i pozostałe leki.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Ciężka niewydolność serca.
- Pacjenci ze skazą krwotoczną lub zaburzeniami krzepnięcia.
- U wcześniaków lub noworodków (patrz punkt 4.4).
- Leczenie bólu okołoperacyjnego w czasie wykonywania operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG).
- Pacjentki w trzecim trymestrze ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres, konieczny do złagodzenia objawów.

Należy okresowo weryfikować korzyści kliniczne z leczenia i tolerancję produktu leczniczego. Produkt należy natychmiast odstawić w przypadku wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej lub istotnych działań niepożądanych, dotyczących przewodu pokarmowego.

Stosowanie piroksykamu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania piroksykamu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania piroksykamu z lekami z grupy NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym (w tym inhibitorami COX-2); innymi niż kwas acetylosalicylowy w małej dawce. Jednoczesne stosowanie leku z grupy NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym wraz z innym lekiem z grupy NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym może zwiększać częstość występowania owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia żołądka i jelit, ryzyko owrzodzeń, krwawień i perforacji przewodu pokarmowego

Leki z grupy NLPZ, w tym piroksygam, mogą powodować ciężkie działania niepożądane, dotyczące przewodu pokarmowego, w tym zapalenia, krwawienia, owrzodzenia i perforację ściany żołądka, jelita cienkiego lub jelita grubego, które mogą prowadzić do zgonu. Te ciężkie działania niepożądane u pacjentów leczonych lekami z grupy NLPZ mogą pojawić się w każdym czasie i nie muszą być poprzedzone objawami zwiastującymi. Zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe stosowanie leków z grupy NLPZ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego. Podawanie dawek większych niż 20 mg na dobę zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego. Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie piroksykamu może się wiązać z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkiego działania toksycznego, dotyczącego żołądka i jelit, w porównaniu z innymi lekami z grupy NLPZ. Jeśli u pacjentów otrzymujących piroksygam wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, leczenie piroksykamem należy przerwać. Pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, dotyczących przewodu pokarmowego, należy leczyć z zastosowaniem piroksykamu wyłącznie po starannym rozważeniu wskazań i przeciwwskazań (patrz punkt 4.3 i punkty poniżej).

Należy rozważyć potrzebę stosowania terapii skojarzonej z lekami chroniącymi błonę śluzową żołądka (np. z mizoprostolem lub z inhibitorami pompy protonowej) (patrz punkt 4.2).

Ciężkie powikłania dotyczące przewodu pokarmowego

Identyfikacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka

Ryzyko rozwoju ciężkich powikłań, dotyczących przewodu pokarmowego zwiększa się z wiekiem.

Wysokie ryzyko występuje u pacjentów w wieku powyżej 70 lat. Należy unikać podawania produktu leczniczego pacjentom w wieku powyżej 80 lat.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie doustne kortykosteroidy, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub leki hamujące agregację płytek, takie jak kwas acetylosalicylowy w małej dawce, pacjenci przyjmujący alkohol są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich powikłań dotyczących przewodu pokarmowego (patrz niżej i patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć stosowanie piroksykamu w skojarzeniu z lekami o działaniu osłaniającym błonę śluzową żołądka (np. z mizoprostolem lub z inhibitorami pompy protonowej).

Pacjenci i lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na potencjalne objawy podmiotowe i przedmiotowe owrzodzeń i (lub) krwawień w obrębie przewodu pokarmowego w trakcie leczenia piroksykamem. Pacjentów należy poprosić o zgłaszanie wszelkich nowych lub innych niż zwykle objawów brzusznych występujących w trakcie leczenia. W przypadku podejrzenia wystąpienia powikłania dotyczącego przewodu pokarmowego w trakcie leczenia, należy natychmiast odstawić piroksygam i rozważyć przeprowadzenie dodatkowej oceny klinicznej oraz włączenie dodatkowego leczenia.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, szczególnie w dużych dawkach przez długi okres czasu może być związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. zawał serca lub udar), które mogą prowadzić do zgonu. Względny wzrost tego ryzyka wydaje się być podobny u pacjentów z rozpoznąną lub nierozpoznana chorobą sercowo-naczyniową lub u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak u pacjentów z rozpoznąną chorobą sercowo-naczyniową lub u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ryzyko to może być zwiększone, gdyż występuje ono już na początku obserwacji. Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania piroksykamu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwieną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni piroksykamem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Nadciśnienie tętnicze

Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, piroksykam może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego lub pogłębienia wcześniej istniejącego nadciśnienia tętniczego, które mogą przyczynić się do zwiększenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. NLPZ, w tym piroksykam powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Podczas rozpoczynania leczenia piroksykamem i w trakcie terapii należy uważnie monitorować ciśnienie krwi.

Zatrzymanie płynów i obrzęki

Podobnie jak w przypadku innych leków które hamują syntezę prostaglandyn, u niektórych pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym piroksykam, obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania piroksykamu u pacjentów z zaburzeniami czynności serca i innymi chorobami, które powodują lub nasilają retencję płynów. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca lub nadciśnieniem tętniczym powinni być uważnie obserwowani.

Wpływ na nerki

W rzadkich przypadkach leki z grupy NLPZ mogą powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie kłębuszków nerkowych, martwicę brodawek nerkowych oraz zespół nerczycowy. Leki z grupy NLPZ hamują w nerkach syntezę prostaglandyny, która wspomaga utrzymywanie perfuzji nerek u pacjentów ze zmniejszonym przepływem krwi przez nerki oraz zmniejszoną objętością krwi krążącej. U tych pacjentów podawanie leku z grupy NLPZ może powodować jawną dekompensację czynności nerek, która po odstawieniu leku z grupy NLPZ zazwyczaj przemija i następuje powrót do stanu sprzed leczenia. Do grupy najwyższego ryzyka wystąpienia takiej reakcji należą pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby, zespołem nerczycowym oraz klinicznie jawną chorobą nerek. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani podczas podawania leków z grupy NLPZ. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia piroksykamem u pacjentów ze znacznym odwodnieniem. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami nerek (patrz punkt 4.3).

Ze względu na intensywne wydalanie nerkowe piroksykamu i jego metabolitów przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek piroksykamu. Stan kliniczny pacjentów powinien być dokładnie monitorowany (patrz punkty 4.3, 5.2).

Wpływ na wątrobę

Piroksykam może spowodować wystąpienie żółtaczk i zapalenia wątroby zakończonego zgonem.

Mimo, że powyższe reakcje są rzadkie, w przypadku utrzymywania się nieprawidłowych wyników lub pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby, z chwilą wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na rozwijającą się chorobę wątroby, lub w przypadku wystąpienia objawów układowych (np. eozynofilia, wysypka, itp.), należy przerwać podawanie piroksykamu.

Reakcje skórne

Istnieją doniesienia o zagrażających życiu reakcjach skórnych podczas stosowania produktu, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o przedmiotowych i podmiotowych objawach, oraz poddani ścisłej obserwacji pod kątem reakcji skórnych. Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka istnieje w pierwszych tygodniach leczenia.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (np. postępująca wysypka skórna, często z obecnością pęcherzy i zmian na błonach śluzowych) należy przerwać leczenie produktem Feldene.

Najlepsze wyniki w leczeniu zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka osiąga się w przypadku wczesnej diagnozy i natychmiastowego odstawienia produktu. Wczesne odstawienie produktu daje lepsze rokowania.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka podczas stosowania produktu Feldene, nie wolno już nigdy ponownie podejmować leczenia pacjenta tym produktem.

Wpływ na oczy

Stosowanie leków z grupy NLPZ wiąże się z działaniem niepożądanym dotyczącym oka, dlatego u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia widzenia podczas leczenia produktem zawierającym piroksykam, zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego.

Produkt leczniczy Feldene zawiera małe ilości etanolu, 100 mg na dawkę.

Osoby słabo metabolizujące substraty układu enzymatycznego CYP2C9

U pacjentów, u których na podstawie wywiadu i (lub) wcześniejszych obserwacji dotyczących innych substratów układu enzymatycznego CYP2C9 podejrzewa się (lub jest rozpoznana) jego zmniejszoną aktywność (tzw. „słabo metabolizujący”), piroksykam należy stosować ostrożnie, ze względu na możliwość występowania wyższych niż normalnie stężeń w osoczu, wynikających ze zmniejszonego klirensu metabolicznego (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne, farmakogenetyka).

Stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ, w tym piroksykamu, z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień innych niż z przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Doustne leki przeciwzakrzepowe obejmują: warfarynę i (lub) pochodne kumaryny oraz nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (np. apiksaban, dabigatran, rywaroksaban). Antykoagulację i (lub) wskaźnik INR należy monitorować u pacjentów stosujących antykoagulanty zawierające warfarynę i (lub) pochodne kumaryny (patrz punkt 4.5).

Informacja ogólna

Roztwór piroksykamu do podawania domięśniowego zawiera alkohol benzylowy. Stosowanie alkoholu benzylowego związane było z występowaniem ciężkich działań niepożądanych, w tym „zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt” (tzw. „Gasping Syndrome”) oraz przypadkami śmierci w

populacji pediatrycznej. Mimo, że ilości alkoholu benzyloвого dostarczane w przypadku dawek terapeutycznych produktu są znacząco mniejsze niż zgłoszone w związku z „zespołem niewydolności oddechowej u niemowląt”, minimalna ilość alkoholu benzyloвого, przy której może wystąpić działanie toksyczne, nie jest znana. Ryzyko wystąpienia działania toksycznego w związku ze stosowaniem alkoholu benzyloвого zależy od podawanej ilości oraz zdolności wątroby do usuwania toksyn. U wcześniaków i noworodków z niską wagą urodzeniową istnieje większe ryzyko wystąpienia działania toksycznego. Alkohol benzyloowy może powodować wystąpienie działań toksycznych oraz reakcji alergicznych u niemowląt i dzieci do 3. roku życia (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ jednocześnie z innymi lekami, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzeń układu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego lub zaburzenia czynności nerek.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania piroksykamu z następującymi produktami leczniczymi :

Kwas acetylosalicylowy, pozostałe leki z grupy NLPZ:

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, należy unikać stosowania piroksykamu jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z innymi postaciami piroksykamu, ponieważ brak jest wystarczających danych, które wykazywałyby, że stosowanie takiej terapii skojarzonej wiąże się z większą poprawą niż poprawa uzyskana po podawaniu piroksykamu w monoterapii; co więcej, występuje wówczas zwiększona możliwość pojawienia się działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Badania u ludzi wykazały, że jednoczesne stosowanie piroksykamu i kwasu acetylosalicylowego prowadziło do zmniejszenia stężenia piroksykamu w osoczu do około 80% oczekiwanej wartości.

Piroksykam zaburza działanie przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego stosowanego w małej dawce, a zatem może zaburzać profilaktyczne leczenie kwasem acetylosalicylowym chorób układu sercowo-naczyniowego.

Leki przeciwzakrzepowe:

Leki z grupy NLPZ, w tym piroksykam, mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna lub acenokumarol. Dlatego należy unikać stosowania piroksykamu jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi, np. z warfaryną, acenokumarolem (patrz punkt 4.3).

Leki hamujące działanie płytek krwi i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):
Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki neutralizujące sok żołądkowy:

Jednoczesne podawanie leków neutralizujących sok żołądkowy nie ma wpływu na stężenie piroksykamu w osoczu.

Leki przeciwnadciśnieniowe, w tym leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensy (ACE), antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (AIIA) i β-adrenolityki:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać skuteczność diuretyków oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE, AIIA i β-adrenolityków.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np.: pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub leków z grupy AIIA i (lub) diuretyków z inhibitorem cyklooksygenazy może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, w tym do powstania ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna.

Należy uwzględnić możliwość wystąpienia powyższych interakcji u pacjentów stosujących piroksykam jednocześnie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy AIIA i (lub) diuretykami. Należy zachować

ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Na początku leczenia skojarzonego, a następnie okresowo, należy oceniać potrzebę monitorowania czynności nerek.

Glikozydy nasercowe (digoksyna i digitoksyna):

Leki z grupy NLPZ mogą powodować zwiększenie niewydolności serca, zmniejszenie przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz zwiększenie stężenia glikozydów w osoczu. Jednoczesne podawanie digoksyny lub digitoksyny nie ma wpływu na stężenie piroksykamu ani żadnego z tych leków w osoczu.

Cymetydyna: Wyniki dwóch odrębnych badań wykazały niewielki wzrost absorpcji piroksykamu po podaniu cymetydyny, ale nie stwierdzono istotnych zmian parametrów eliminacji. Cymetydyna zwiększa pole pod krzywą (AUC_{0-120h}) i C_{max} piroksykamu o około 13% do 15%. Nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku stałych tempa eliminacji i okresu półtrwania. Niewielki, aczkolwiek istotny wzrost absorpcji prawdopodobnie nie będzie miał znaczenia klinicznego.

Cholestyramina: Wykazano, że cholestyramina zwiększa klirens po podaniu doustnym i zmniejsza okres półtrwania piroksykamu. Aby zminimalizować tę interakcję, należy podawać piroksykom przynajmniej 2 godziny przed podaniem cholestyraminy lub 6 godzin po jej podaniu.

Glikokortykosteroidy:

Zwiększone ryzyko powstawania owrzodzeń w przewodzie pokarmowym i (lub) krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna:

Zwiększone ryzyko wystąpienia objawów działania nefrotoksycznego.

Lit i inne leki wiążące się z białkami osocza:

Piroksykom w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego może wypierać inne leki z tego wiązania. W przypadku podawania piroksykamu pacjentom przyjmującym leki silnie wiążące się z białkami osocza, lekarz powinien dokładnie monitorować pacjentów, aby w razie potrzeby zmienić dawkowanie.

Leki z grupy NLPZ, w tym piroksykom, powodują zwiększenie stężenia litu w osoczu w stanie stacjonarnym. Zaleca się monitorowanie stężenia litu na początku leczenia, podczas zmian dawkowania oraz po odstawieniu piroksykamu.

Metotreksat:

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu z lekami z grupy NLPZ, w tym z piroksykamem, leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu, co wpływa na zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu. Należy zachować ostrożność, szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu.

Takrolimus:

W przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ z takrolimusem możliwe jest zwiększenie ryzyka działania nefrotoksycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Ze względu na mechanizm działania, leki z grupy NLPZ, w tym piroksykom, mogą opóźnić lub uniemożliwić pęknięcie pęcherzyków jajnikowych, co wiąże się z odwracalną niepłodnością u niektórych kobiet. Odstawienie leków z grupy NLPZ, w tym piroksykamu, należy rozważyć u kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub będących w trakcie badań w związku z niepłodnością.

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, jednak stosowanie piroksykamu podczas ciąży nie zostało ustalone i dlatego nie jest zalecane.

Piroksykam hamuje syntezę i uwalnianie prostaglandyny poprzez odwracalne hamowanie enzymu cyklooksygenazy. Powyższe działanie, podobnie jak w przypadku pozostałych leków z grupy NLPZ, było związane ze zwiększoną częstością występowania trudnych (dystocja szyjki) oraz opóźnionych porodów u ciężarnych zwierząt, u których kontynuowano podawanie leku do okresu zaawansowanej ciąży. Leki z grupy NLPZ mogą również powodować przedwczesne zamykanie przewodu tętniczego u noworodków. Piroksykam jest przeciwwskazany do stosowania podczas trzeciego trymestru ciąży.

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnych stadiach ciąży zwiększa ryzyko samoistnego poronienia. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powoduje utratę zarodka przed lub po zagnieżdżeniu.

Leki z grupy NLPZ stosowane w drugim lub trzecim trymestrze ciąży mogą powodować zaburzenia czynności nerek u płodu, które mogą przyczyniać się do zmniejszenia ilości płynu owodniowego lub w ciężkich przypadkach do małowodzia. Takie efekty mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle są odwracalne. Należy ściśle monitorować ilość płynu owodniowego u kobiet w ciąży przyjmujących piroksykam.

Alkohol benzylowy może przenikać przez łożysko (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Obecność piroksykamu w mleku kobiet karmiących piersią została zbadana na początku leczenia i po leczeniu długotrwałym (52 dni). Piroksykam przenika do mleka kobiet karmiących piersią w stężeniu stanowiącym od około 1% do 3% stężenia w osoczu matki. Nie zaobserwowano kumulowania się piroksykamu w mleku, odpowiadające kumulowaniu się leku podczas leczenia w osoczu matki. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania piroksykamu u kobiet karmiących piersią, dlatego nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ piroksykamu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie był badany.

4.8 Działania niepożądane

Piroksykam jest na ogół dobrze tolerowany. Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego.

Wyniki obiektywnych ocen wyglądu błony śluzowej żołądka oraz utraty krwi z jelita wykazały, że dawka 20 mg/dobę piroksykamu podawana w pojedynczej dawce dobowej lub w dawkach podzielonych istotnie mniej drażni przewód pokarmowy niż kwas acetylosalicylowy.

W związku z leczeniem lekami z grupy NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Działania niepożądane podano zgodnie z terminologią przyjętą przez MedDRA, klasyfikując je według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w sposób następujący: bardzo często >1/10; często >1/100, <1/10; niezbyt często >1/1000, <1/100; rzadko >1/10 000, <1/1000; bardzo rzadko <1/10 000; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości kolejne działania niepożądane charakteryzują się mniejszą ciężkością.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: niedokrwistość, eozynofilia, leukopenia, małopłytkowość.

Częstość nieznana: niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: anafilaksja, choroba posurowicza.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: jadłowstręt, hiperglikemia.

Niezbyt często: hipoglikemia.

Częstość nieznana: zatrzymanie płynów.

Zaburzenia psychiczne:

Częstość nieznana: depresja, zaburzenia snu, omamy, bezsenność, dezorientacja, zmiany nastroju, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, ból głowy, senność, zawroty głowy spowodowane zaburzeniem błędniaka.

Częstość nieznana: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, parestezje.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: niewyraźne widzenie.

Częstość nieznana: podrażnienia oka, opuchnięte powieki.

Zaburzenia ucha i błędniaka:

Często: szумы uszne.

Częstość nieznana: zaburzenie słuchu.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Częstość nieznana: zapalenie naczyń, nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli, duszność, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, zaparcia, biegunka, zaburzenia w nadbrzuszu, wzdęcia z oddawaniem gazów, nudności, wymioty, niestrawność.

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Częstość nieznana: zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym wymioty krwawe i smoliste stolce), zapalenie trzustki, perforacje, owrzodzenia.

W większości przypadków objawy niepożądane nie wpływały na przebieg leczenia. Długotrwałe podawanie dawek 30 mg lub większych zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Częstość nieznana: żółtaczką, zapalenie wątroby zakończone zgonem.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd, wysypka skórna.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).

Częstość nieznana: łysienie, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, skazy niemałopłytkowe (plamica Henocha-Schoenleina), oddzielanie się paznokcia od łożyska, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, zmiany pęcherzowe (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Częstość nieznana: spadek płodności u kobiet.

Zaburzenia nerek:

Częstość nieznana: zespół nerczycowy, zapalenie kłębuszków nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: obrzęk (głównie kostek).

Częstość nieznana: miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenia tkanek (powstawanie ropni jałowych, martwica tkanki tłuszczowej) w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, przemijający ból podczas wstrzyknięcia.

Badania diagnostyczne:

Często: odwracalne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN), zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy, zwiększenie masy ciała.

Niezbędnie często: odwracalne zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Częstość nieznana: dodatnie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), zmniejszenie masy ciała, zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz zmniejszenie hematokrytu niezwiązane z krwawieniem z przewodu pokarmowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania piroksydamu należy prowadzić leczenie podtrzymujące i objawowe. Mimo, że nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań, hemodializa prawdopodobnie nie przyspiesza eliminacji piroksydamu, ponieważ produkt leczniczy silnie wiąże się z białkami osocza. Wyniki badań wskazują, że podawanie węgla aktywowanego może powodować zmniejszenie wchłaniania i wtórnego wchłaniania piroksydamu, zmniejszając tym samym całkowitą dostępną ilość produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne.
kod ATC: M01AC01

Piroksydam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który posiada również właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Podczas badań na zwierzętach laboratoryjnych podawanie piroksydamu zmniejszało obrzęk, rumień, rozrost tkanki, gorączkę, oraz ból. Produkt leczniczy wykazuje skuteczne działanie bez względu na etiologię stanu zapalnego. Mimo, że mechanizm działania leku nie został w pełni poznany, niezależne badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że piroksydam działa na kilku etapach odpowiedzi immunologicznej i zapalnej poprzez:

- hamowanie syntezy prostanoidów, w tym prostaglandyn, poprzez odwracalne hamowanie enzymu cyklooksygenazy;
- hamowanie agregacji białych krwinek;
- hamowanie migracji komórek wielojądrowych oraz monocytów do obszaru zapalenia;
- hamowanie uwalniania enzymów lizosomalnych z pobudzanych leukocytów;
- hamowanie produkcji anionów ponadtlenkowych przez granulocyty obojętne;
- zmniejszenie systemowego i maziówkowego wytwarzania czynnika reumatycznego u pacjentów z seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ustalono, że piroksydam nie działa poprzez stymulację osi przysadkowo-nadnerczowej. Badania *in vitro* nie ujawniły żadnych niekorzystnych działań na metabolizm chrząstek.

W badaniach klinicznych piroksydam był skutecznym lekiem przeciwbólowym w leczeniu bólów o różnej etiologii (ból pourazowy, ból po nacięciu kroczu podczas porodu oraz ból pooperacyjny). Początek działania przeciwbólowego następuje szybko.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podawaniu raz na dobę uzyskuje się stabilne stężenia produktu leczniczego w osoczu w ciągu dnia. Stężenia leku we krwi w przypadku podawania dawki 20 mg na dobę przez okres 1 roku są podobne do stężeń uzyskiwanych po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

Stężenia leku w osoczu są proporcjonalne do dawki 10 mg lub 20 mg, zaś maksymalne stężenie jest zazwyczaj osiągane w ciągu 3 do 5 godzin od podania. Jednorazowa dawka 20 mg powoduje zazwyczaj maksymalne stężenie w osoczu: 1,5 do 2 µg/ml, zaś maksymalne stężenia w osoczu po wielokrotnym podaniu dawki dobowej 20 mg piroksydamu zazwyczaj osiągają wartość stabilną stężeń 3 do 8 µg/ml. U większości pacjentów stężenie w stanie stacjonarnym leku w osoczu osiągane jest w ciągu 7 do 12 dni.

Podawanie dawki nasycającej 40 mg/na dobę przez pierwsze 2 dni, a następnie 20 mg na dobę umożliwia osiągnięcie u dużego odsetka pacjentów (około 76%) stanu stacjonarnego bezpośrednio po podaniu drugiej dawki. Stan stacjonarny, powierzchnia pola pod krzywą oraz okres półtrwania w fazie eliminacji są podobne do osiągniętych po stosowaniu dawki 20 mg na dobę.

Badanie porównawcze biodostępności postaci leku do wstrzyknięć, z kapsułkami doustnymi, po podaniu wielokrotnym wykazało, że po podaniu domięśniowym stężenia piroksydamu w osoczu są dużo większe niż po podaniu kapsułek doustnych w okresie 45 minut po podaniu pierwszego dnia, w okresie 30 minut drugiego dnia oraz przez 15 minut siódmego dnia. Obie postaci leku są biorównoważne.

Metabolizm i eliminacja

Piroksydam jest intensywnie metabolizowany. Mniej niż 5% dawki dobowej jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu lub z kałem. Piroksydam metabolizowany jest głównie za pośrednictwem układu enzymatycznego cytochromu P450 - CYP2C9 - w wątrobie. Ważnym szlakiem metabolicznym jest hydroksylacja pierścienia pirydylowego bocznego łańcucha piroksydamu, a następnie sprzężanie z kwasem glukuronowym i wydalanie w moczu. Okres półtrwania w osoczu u ludzi wynosi około 50 godzin.

Pacjentom, w przypadku których w oparciu o wcześniejsze stosowanie/doświadczenie dotyczące innych substratów CYP2C9 wiadomo lub podejrzewa się, że metabolizm za pośrednictwem CYP2C9 jest u nich spowolniony, piroksydam należy podawać z zachowaniem ostrożności, ponieważ może u nich wystąpić nieprawidłowo wysokie stężenie w osoczu ze względu na obniżony klirens metaboliczny(patrz

punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, osoby słabo metabolizujące substraty układu enzymatycznego CYP2C9).

Farmakogenetyka

Aktywność układu enzymatycznego CYP2C9 jest zmniejszona u osób z polimorfizmem genetycznym, takim jak polimorfizm CYP2C9*2 oraz CYP2C9*3. Ograniczone dane z dwóch opublikowanych raportów wskazują, że po doustnym podaniu pojedynczej dawki produktu u osób z heterozygotycznymi genotypami CYP2C9*1/*2 (n=9), heterozygotycznymi genotypami CYP2C9*1/*3 (n=9) oraz homozygotycznymi genotypami CYP2C9*3/*3 (n=1) ogólnoustrojowe stężenie piroksykamu jest odpowiednio 1,7-, 1,7- oraz 5,3-razy większe niż u osób z genotypem CYP2C9*1/*1 (n=17; prawidłowy genotyp osoby metabolizującej). Średni okres półtrwania piroksykamu u osób z genotypem CYP2C9*1/*3 (n=9) oraz genotypem CYP2C9*3/*3 (n=1) był odpowiednio 1,7- i 8,8-razy większy niż u osób z genotypem CYP2C9*1/*1 (n=17). Oszacowano, że częstość występowania homozygotycznego genotypu CYP2C9*3/*3 mieści się w zakresie od 0% do 5,7% w różnych grupach etnicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności podostrej i przewlekłej prowadzono na szczurach, myszach, psach oraz małpach z zastosowaniem dawek od 0,3 mg/kg mc./dobę do 25 mg/kg mc./dobę. Ostatnia dawka odpowiada dawce około 90-krotnie większej od zalecanej u ludzi. Jedyne obserwowane zaburzenia, charakterystycznymi dla działania toksycznego niesteroidowych leków przeciwzapalnych u zwierząt, były martwica brodawek nerkowych oraz uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. U małp stwierdzono stosunkowo wysoką odporność, zaś u psów szczególną wrażliwość na działanie na przewód pokarmowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Nikotynamid
Glikol propylenowy
Etanol bezwodny
Alkohol benzylowy
Sodu wodorotlenek
i (lub) kwas solny stężony
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki (1 ml) ze szkła oranżowego umieszczone w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera

6 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/2346

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.1989

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.05.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.05.2018