

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opokan INJ, 15 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, koloru żółtego do zielonkawo-żółtego, o charakterystycznym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń:

- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę meloksykamu przez możliwie najkrótszy okres niezbędny do uzyskania działania terapeutycznego (patrz punkt 4.4). Należy okresowo weryfikować potrzebę pacjenta dotyczącą zmniejszenia dolegliwości oraz odpowiedź na leczenie.

Na ogół zaleca się zastosowanie jednorazowego wstrzyknięcia w celu rozpoczęcia terapii. Wyjątkowo, w uzasadnionych przypadkach możliwe jest kontynuowanie leczenia maksymalnie przez 3 dni (np. jeśli podawanie drogą doustną lub doodbytniczą nie jest możliwe).

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych należy rozpocząć leczenie od dawki 7,5 mg/dobę (1/2 ampułki).

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek nie należy stosować dawki większej niż 7,5 mg/dobę (1/2 ampułki).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie były badane u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Maksymalna zalecana dawka dobową meloksykamu wynosi 15 mg/dobę.

Meloksykam należy podawać jako **głębokie** domięśniowe wstrzyknięcie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.2)

Zalecana dawka u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych należy rozpocząć leczenie od dawki 7,5 mg/dobę (1/2 ampułki) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2)

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek nie należy stosować dawki większej niż 7,5 mg/dobę (1/2 ampułki). U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 25 ml/min) zmniejszenie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, niedializowani - patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby zmniejszenie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby - patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia (patrz punkt 4.3).

Terapia skojarzona

Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej - 15 mg meloksykamu przyjętego w formie kapsułek, tabletek, czopków czy roztworu do wstrzykiwań.

Sposób podawania

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności, meloksykamu w formie roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać z innymi produktami w jednej strzykawce.

Meloksykamu roztworu do wstrzykiwań nie należy podawać dożylnie.

Produkt leczniczy należy podawać domięśniowo. Wstrzykiwać powoli, głęboko domięśniowo w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu pośladka, zachowując ściśle warunki aseptyki.

W przypadku konieczności ponownego podania roztworu zaleca się wstrzyknięcie w mięsień drugiego pośladka. Przed wstrzyknięciem należy upewnić się, że igła nie została wkluta do naczynia.

W przypadku wystąpienia silnego bólu, podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać.

U pacjentów z protezą stawu biodrowego roztwór należy wstrzykiwać w mięsień przeciwnego pośladka.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na meloksykam, na substancje o podobnym mechanizmie działania jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.
- meloksykamu nie należy podawać pacjentom, u których po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wystąpiły objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka;
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy i (lub) krwawienie z przewodu pokarmowego (co najmniej dwa odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia);
- ciężka niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych;
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych i inne krwawienia;
- ciężka niewydolność serca;
- zaburzenia krzepnięcia lub jednoczesne przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych (przeciwwskazanie związane z drogą podania);

- zaburzenia hemostazy lub jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (przeciwwskazania związane z drogą podawania);
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat;
- okołoperacyjne leczenie bólu po wszczepieniu pomostów naczyniowych (by-passów);
- trzeci trymestr ciąży i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na układ pokarmowy i układ krążenia).

W przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki dobowej, jak również nie należy włączać do leczenia dodatkowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy-2). Powodować to może zwiększenie działań niepożądanych i prowadzić do działania uszkadzającego, a jednocześnie brak udowodnionych korzyści takiej terapii. Jeżeli po kilku dniach stosowania produktu leczniczego nie występuje poprawa, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści leczenia.

Nie zaleca się stosowania meloksykamu u pacjentów z ostrym bólem.

Zapalenie błony śluzowej przełyku lub żołądka i (lub) owrzodzenie żołądka w wywiadzie wymagają całkowitego wyleczenia przed rozpoczęciem stosowania meloksykamu. U pacjentów ze schorzeniami tego typu w wywiadzie należy stale pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu choroby podczas leczenia meloksykadem.

Wpływ na układ pokarmowy

Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, istnieją doniesienia o występowaniu krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń i (lub) perforacji przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach zakończonych zgonem). Tego typu działania niepożądane mogą wystąpić w każdym momencie leczenia meloksykadem, niezależnie od objawów ostrzegawczych lub ciężkich zaburzeń przewodu pokarmowego w wywiadzie. Krwawienie z przewodu pokarmowego lub jego owrzodzenie i (lub) perforacja mają zazwyczaj cięższe następstwa u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie (w szczególności z komplikacjami w postaci krwotoku lub perforacji), podobnie jak u pacjentów w podeszłym wieku, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ. W przypadku takich pacjentów, jak również pacjentów wymagających równoczesnego przyjmowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego, bądź innych leków zwiększających ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki produktu. Należy również rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej z użyciem produktów działających ochronnie w stosunku do błony śluzowej żołądka (np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, u których stwierdzono działanie toksyczne na przewód pokarmowy spowodowane lekami z grupy NLPZ (szczególnie pacjenci w podeszłym wieku), powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (ze szczególnym uwzględnieniem krwawienia z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w trakcie początkowego etapu leczenia.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących równocześnie leki mogące zwiększyć ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takich jak heparyna w dawkach leczniczych lub stosowana u pacjentów w podeszłym wieku, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, jak kwas acetylosalicylowy podawany w dawkach przeciwzapalnych (≥ 1 g w dawce pojedynczej lub ≥ 3 g w dawce dobowej) (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy należy odstawić w przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów otrzymujących meloksykam.

Pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna) powinni być monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń dotyczących przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienia (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

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 długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

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

Reakcje skórne

Podczas leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym oksykamami, mogą występować ciężkie, zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (takie jak reakcje anafilaktyczne) oraz ciężkie reakcje skórne (niekiedy zakończone zgonem) obejmujące złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Pacjenci są narażeni w największym stopniu na wystąpienie takich reakcji w trakcie początkowego etapu leczenia - w większości przypadków podczas pierwszego miesiąca leczenia. Stosowanie meloksykamu należy zaprzestać w przypadku zauważenia postępującej wysypki skórnej, pęcherzy czy uszkodzenia błon śluzowych lub jakichkolwiek symptomów nadwrażliwości na produkt. Najlepsze efekty w dalszym postępowaniu przynosi wczesna diagnoza i natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego. Wczesne wykrycie jest powiązane z lepszą prognozą. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia z użyciem meloksykamu w przypadku zdiagnozowania zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka.

Wpływ na wątrobę

Tak jak w przypadku większości niesteroidowych leków przeciwzapalnych czasem może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny lub innych wskaźników czynności wątroby w surowicy, jak również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi, a także nieprawidłowe wyniki innych wskaźników badań laboratoryjnych. Większość tych zaburzeń jest nieznaczna i przemijająca. W przypadku ich zwiększenia lub utrzymywania się, podawanie meloksykamu należy przerwać i zlecić wykonanie odpowiednich badań.

Wpływ na nerki

Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują syntezę prostaglandyn nerkowych, odpowiedzialnych za utrzymanie perfuzji nerek u pacjentów ze zmniejszonym przepływem krwi przez nerki i objętością krwi krążącej. Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w takich przypadkach może prowadzić do dekompensacji utajonej niewydolności nerek. Działanie to jest zależne od dawki. Po przerwaniu leczenia czynność nerek wraca do stanu wyjściowego. Ryzyko to występuje u wszystkich pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby, zespołem nerczycowym, niewydolnością nerek lub nefropatią toczniową, ciężką niewydolnością wątroby (albuminy surowicy <25 g/l lub wynik ≥ 10 w skali Child-Pugha), jak również u pacjentów stosujących inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, sartany, leki moczopędne lub u pacjentów z hipowolemią. U takich pacjentów w okresie leczenia konieczne jest uważne monitorowanie diurezy i czynności nerek.

W rzadkich przypadkach niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być przyczyną śródmiąższowego zapalenia nerek, kłębuszkowego zapalenia nerek, martwicy rdzenia nerek lub zespołu nerczycowego.

Zatrzymanie sodu i wody

Stosowanie NLPZ może powodować zatrzymywanie sodu, potasu i wody oraz zaburzenia działania natriuretycznych leków moczopędnych. Ponadto może wystąpić zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego leków hipotensyjnych (patrz punkt 4.5). W wyniku tego obrzęk, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze mogą zwiększyć się lub nasilić. Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów z grup ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia może wystąpić zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub podczas leczenia towarzyszącego, które również może mieć wpływ na zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach wskazane jest regularne monitorowanie stężenia potasu.

Inne ostrzeżenia

U pacjentów w podeszłym wieku występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia produktami z grupy NLPZ, w szczególności związane z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub perforacją (mogące prowadzić nawet do zgonu). Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku, delikatnych lub osłabionych i w związku z tym wymagają szczególnej kontroli lekarskiej. Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby i serca często bywa zaburzona.

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne meloksykam może maskować objawy istniejącej choroby zakaźnej.

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami układu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), gdyż mogą ulec zaostrzeniu objawy chorobowe (patrz punkt 4.8 - działania niepożądane) ".

Po domięśniowym zastosowaniu NLPZ może wystąpić ropień lub martwica.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne NLPZ, łącznie z salicylanami (kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę):

Zastosowanie jednocześnie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na działanie synergistyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksykamu i innych NLPZ w tym również kwasu acetylosalicylowego (podawanego w dawce pojedynczej ≥ 1 g lub w dawce dobowej ≥ 3 g) (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy:

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego bądź krwawienia.

Doustne leki przeciwzakrzepowe lub heparyna stosowana u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych:

Istnieje zwiększone ryzyko krwawień na skutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych takich, jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie NLPZ i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach stosowania heparyny wymagana jest ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Leki trombolityczne i antyagregacyjne:

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia ze względu na hamowanie czynności płytek krwi i uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny:

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne:

Leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jest związane z ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów odwodnionych. W przypadku jednoczesnego stosowania meloksykamu z lekiem moczopędnym konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz kontrola czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4).

Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II:

NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i innych leków hipotensyjnych. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego leki te jednocześnie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy monitorować czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo (patrz także punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne):

Może występować zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowych leków beta-adrenolitycznych (z powodu hamowania syntezy prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus):

Działanie nefrotoksyczne może się zwiększać pod wpływem NLPZ poprzez działanie za pośrednictwem prostaglandyn nerkowych. Podczas leczenia skojarzonego należy kontrolować czynność nerek. Zalecane jest staranne monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

System terapeutyczny domaciczny

Opisywano zmniejszenie skuteczności systemu terapeutycznego domacicznego pod wpływem NLPZ. Zmniejszoną skuteczność systemu terapeutycznego domacicznego pod wpływem NLPZ opisywano już wcześniej, ale doniesienia te wymagają potwierdzenia.

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków):

Lit:

Opisywano zwiększenie stężenia litu we krwi pod wpływem NLPZ (na skutek zmniejszonego wydalania litu przez nerki), które może osiągać wartości toksyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeżeli takie stosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu na początku leczenia, podczas zmiany dawkowania i odstawiania meloksykamu.

Metotreksat:

NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie metotreksatu w kanalikach nerkowych, powodując zwiększenie jego stężenia w osoczu. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ u pacjentów leczonych dużymi dawkami metotreksatu (> 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4). Ryzyko wystąpienia interakcji między NLPZ i metotreksatem należy uwzględnić także w przypadku pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. W razie konieczności zastosowania leczenia skojarzonego należy monitorować liczbę krwinek i czynność nerek. W przypadku, gdy zarówno metotreksat, jak i NLPZ podawane są w ciągu 3 dni,

należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia stężenia metotreksatu w osoczu i zwiększenia działania toksycznego.

Pomimo że farmakokinetyka metotreksatu (15 mg/tydzień) nie była znacząco zmieniona pod wpływem skojarzonego podawania meloksykamu, to należy mieć na uwadze możliwość znacznego zwiększenia toksyczności hematologicznej metotreksatu po podaniu leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu):

Cholestyramina:

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego, co prowadzi do zwiększenia klirensu meloksykamu o 50% i skrócenia okresu półtrwania do 13 ± 3 godzin. Ta interakcja jest istotna klinicznie.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w przypadku jednoczesnego stosowania leków zobojętniających, cymetydyny, digoksyny i furosemidu.

Nie można wykluczyć interakcji z lekami przeciwcukrzycowymi.

Meloksykam jest eliminowany przeważnie poprzez metabolizm wątrobowy. Blisko dwie trzecie dawki jest metabolizowane przez cytochrom P 450 (przeważnie izoenzym CYP 2C9, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP 3A4), oraz pozostała jedna trzecia dawki jest metabolizowana na innej drodze, np. poprzez peroksydazę odpowiedzialną za oksydację. Z tego powodu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji, jeśli meloksykam stosowany jest jednocześnie z innymi lekami silnie hamującymi CYP 2C9 i (lub) CYP 3A4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wykazano, że podanie zwierzętom inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia strat przed- i po implantacyjnych, jak również do zwiększonej śmiertelności zarodka lub płodu.

Hamowanie syntezy prostaglandyn może negatywnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka/płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad serca oraz wad przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnych tygodniach ciąży. Bezwzględne ryzyko występowania wad układu sercowo-naczyniowego zwiększało się w tych badaniach z wartości <1% do wartości prawie 1,5%. Prawdopodobnie ryzyko występowania powyższych wad wrodzonych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek produktu leczniczego, a także wraz z wydłużaniem okresu terapii.

U zwierząt dawka śmiertelna dla płodu była większa niż dawki stosowane klinicznie. U zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy wykazano zwiększoną śmiertelność zarodków przed i po implantacji oraz zwiększoną zamieralność płodów. Ponadto obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, meloksykam można stosować tylko w przypadku gdy jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli meloksykam jest stosowany przez kobiety planujące ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży dawka powinna być jak najmniejsza, a okres leczenia jak najkrótszy.

W końcowych trzech miesiącach ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać u płodu uszkadzająco na:

- układ krążenia (nadcisnienie płucne z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego Botalla);
- nerki (może prowadzić do rozwoju niewydolności nerek z małowodziem).

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn podawane kobietom w trzecim trymestrze ciąży mogą:
- powodować wydłużenie czasu krwawienia zarówno u matek jak i u noworodków oraz działanie antyagregacyjne, nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek produktu leczniczego;
- hamować kurczliwość macicy. Taki wpływ na macicę związany był ze zwiększoną częstością występowania dystocji i opóźnionego porodu u zwierząt.

W związku z tym meloksykam jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Niesteroidowe leki przeciwzapalne przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Stosowanie meloksykamu u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak każdego leku hamującego cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) 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 meloksykamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Opokan INJ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie profilu farmakodynamicznego i opisanych działań niepożądanych można wnioskować, że wpływ ten prawdopodobnie nie występuje lub jest nieistotny. Jednakże w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, senności, zawrotów głowy lub innych zaburzeń dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacje lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami nawet śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu odnotowano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej odnotowywano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Poniżej przedstawione zostały działania niepożądane, które mogą być związane przyczynowo z zastosowaniem meloksykamu. Częstość występowania tych działań niepożądanych oparta jest na odpowiednich zgłoszeniach działań niepożądanych w 27 badaniach klinicznych z okresem leczenia nie krótszym niż 14 dni. Informacje te pochodzą z badań klinicznych z udziałem 1597 pacjentów, którzy byli leczeni meloksykadem w tabletkach lub kapsułkach, w dobowych dawkach doustnych 7,5 mg lub 15 mg w okresie do jednego roku.

Uwzględniono także działania niepożądane, które mogą być związane przyczynowo z podawaniem meloksykamu i które zostały ujawnione na podstawie doniesień dotyczących stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały opisane z uwzględnieniem częstości występowania zgodnie z poniższą konwencją:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: zaburzenia morfologii krwi: leukopenia, małopłytkowość.

Bardzo rzadko: agranulocytoza.

Informacje o ciężkich i (lub) często występujących działaniach niepożądanych

Opisano pojedyncze przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi lekami o potencjalnym działaniu mielotoksycznym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne inne niż reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zaburzenia nastroju, koszmary senne.

Częstość nieznana: stan splątania, dezorientacja.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Niezbyt często: zawroty głowy, senność.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie, zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Rzadko: szumy uszne.

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienie twarzy.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: wystąpienie napadów astmy u niektórych pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka.

Niezbyt często: ukryte lub widoczne krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, wzdęcia, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu.

Rzadko: zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie jelita grubego.

Bardzo rzadko: perforacja przewodu pokarmowego.

Częstość nieznana: zapalenie trzustki.

Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego mogą mieć czasami ciężki przebieg i być potencjalnie śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: przemijające zaburzenia wskaźników czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny).

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, świąd, wysypka.

Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyńnioruchowy, pokrzywka.

Bardzo rzadko: pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy.

Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia, zaburzenia wskaźników czynności nerek (np. zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika).

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból i obrzmienie w miejscu wkłucia.

Niezbyt często: obrzęki, w tym obrzęki kończyn dolnych.

Działania niepożądane, które odnoszą się do innych leków z tej grupy, dotychczas nie obserwowane po zastosowaniu meloksykamu

Uszkodzenie nerek spowodowane ostrą niewydolnością nerek: obserwowano pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrą martwicę cewek nerkowych, zespół nerczycowy, martwicę brodawek nerkowych.

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 podejrzewane 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

4.9 Przedawkowanie

Objawy występujące po ostrym przedawkowaniu NLPZ ograniczają się na ogół do ospałości, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu, które zazwyczaj przemijają po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie może prowadzić do nadciśnienia tętniczego, ostrej niewydolności nerek, zaburzeń czynności wątroby, depresji oddechowej, śpiączki, drgawek, zapaści sercowo-naczyniowej i zatrzymania czynności serca.

Reakcje anafilaktoidalne, które opisywano podczas stosowania NLPZ, mogą wystąpić również po przedawkowaniu.

W przypadku przedawkowania NLPZ należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W badaniu klinicznym wykazano przyspieszone wydalanie meloksykamu po podaniu doustnym 4 g cholestyraminy trzy razy na dobę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; oksykamy.
Kod ATC: M01AC06

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z rodziny oksykamów. Wykazuje właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało udowodnione w klasycznych modelach zapaleń. Tak jak w przypadku innych NLPZ, szczegółowy mechanizm działania pozostaje nieznany. Istnieje jednak co najmniej jedno działanie wspólne dla wszystkich NLPZ (w tym meloksykamu): hamowanie syntezy prostaglandyn - mediatorów stanu zapalnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam jest prawie całkowicie wchłaniany po podaniu domięśniowym. Całkowita biodostępność w porównaniu do podania doustnego wynosi prawie 100%. Dzięki temu nie jest konieczne dostosowanie dawki po zmianie drogi podania z domięśniowej na doustną. Stężenie produktu leczniczego w osoczu jest proporcjonalne do podanej dawki: po podaniu 15 mg domięśniowo maksymalne stężenie produktu leczniczego w surowicy krwi osiągnięte jest w czasie 60 minut i wynosi około 1,62 mg/l.

Dystrybucja

Meloksykam w bardzo dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami (99%). Meloksykam przenika do płynu maziowego i osiąga tam stężenia stanowiące w przybliżeniu połowę wartości w osoczu. Objętość dystrybucji jest mała, średnio 11 litrów. Zmienność osobnicza jest rzędu 30% do 40%.

Metabolizm

Meloksykam podlega znacznej biotransformacji w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne metabolity meloksykamu, z których żaden nie wykazuje aktywności farmakodynamicznej. Główny metabolit, 5'-karbaksymeloksykam (60% dawki) powstaje poprzez utlenianie metabolitu pośredniego, 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który jest wydalany w mniejszym stopniu (9% dawki). Badania *in vitro* sugerują, że w tym szlaku metabolicznym ważną rolę odgrywa izoenzym CYP 2C9, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazy odpowiada prawdopodobnie za powstanie dwóch pozostałych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki.

Wydalanie

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów w równych proporcjach w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dawki dobowej wydalane jest w postaci niezmięnionej z kałem, a w moczu tylko w śladowej ilości. Średni okres półtrwania wynosi około 20 godzin. Klirens meloksykamu wynosi średnio 8 ml/min.

Liniowość lub nielineowość

Meloksykam po podaniu doustnym wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych 7,5 mg i 15 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Ani łagodne, ani umiarkowane zaburzenie czynności wątroby lub nerek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek zwiększenie objętości dystrybucji

może prowadzić do większych stężeń wolnego meloksykamu, dlatego u pacjentów dializowanych nie należy przekraczać dawki dobowej 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i u niedializowanych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie meloksykamu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens w stanie stacjonarnym w osoczu u osób w podeszłym wieku był nieco mniejszy niż u osób młodszych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z badań przedklinicznych wynika, że profil toksykologiczny meloksykamu jest taki sam, jak innych związków z grupy NLPZ. Po długotrwałym podawaniu dużych dawek dwóm gatunkom zwierząt obserwowano owrzodzenia i nadżerki przewodu pokarmowego oraz martwicę brodawek nerkowych.

Badania dotyczące wpływu doustnie podawanego meloksykamu na reprodukcję u szczurów wykazały zmniejszenie liczby owulacji i zahamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne dawek toksycznych dla samic, 1 mg/kg i większych. Zakres zastosowanych dawek był 5 - 10 razy większy od dawek stosowanych terapeutycznie (7,5 - 15 mg) obliczonych w mg/kg dla osoby o masie 75 kg. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn opisywano działanie uszkadzające płód podczas podawania meloksykamu w końcowym okresie ciąży. Meloksykam nie wykazywał działania mutagennego, zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. Nie wykazano działania rakotwórczego u szczurów, u myszy stwierdzono rakotwórcze działanie meloksykamu po podaniu dawek znacznie przekraczających dawki stosowane klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Meglumina
Glikofurol
Poloksamer 188
Sodu chlorek
Glicyna
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są dostępne badania dotyczące niezgodności, z tego powodu nie należy podawać produktu w roztworze do wstrzykiwań z innymi lekami w jednej strzykawce.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne ampułki szklane (szkło typu I) o pojemności 2 ml (każda ampłka zawiera 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań), w pudełku tekturowym.
1op - 3 lub 5 ampulek.

Nie wszystkie rodzaje opakowania muszą znajdować się na rynku.

6.6 Szczególne 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

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Tel. (42) 22-53-100

aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17773

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO