

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ortopedina, 7,5 mg, tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Meloksykam 7,5 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki produktu Ortopedina, 7,5 mg, zawiera 23,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Okrągłe, jasnożółte tabletki, o średnicy 8,0 mm oznaczone „>” na jednej stronie i „ML 7.5” na drugiej stronie.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów.
- Długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg na dobę (jedna tabletki 7,5 mg). W przypadku braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę (dwie tabletki 7,5 mg).

Reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg raz na dobę (dwie tabletki 7,5 mg). (Patrz również „Szczególne grupy pacjentów”).

Zależnie od skuteczności terapeutycznej, dawka może być zmniejszona do 7,5 mg raz na dobę (jedna tabletki 7,5 mg).

NIE NALEŻY PRZEKRACZAĆ DAWKI DOBOWEJ 15 mg.

Działania niepożądane meloksykamu mogą być ograniczone do minimum poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do ustąpienia objawów. (patrz punkt 4.4). Należy okresowo kontrolować ustąpienie objawów oraz odpowiedź na leczenie, szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

Szczególne grupy pacjentów

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

Do długotrwałego leczenia osób w podeszłym wieku z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zalecana jest dawka dobową 7,5 mg. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych powinni rozpocząć leczenie od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek nie wolno przekraczać dawki 7,5 mg na dobę. Nie ma potrzeby zmniejszania dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min). (Postępowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie poddawanych dializie - patrz punkt 4.3).

Niewydolność wątroby:

Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. (Postępowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież:

Produkt leczniczy Ortopedina jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować jednorazowo, w dawce pojedynczej, popijając wodą lub innym płynem w trakcie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Meloxycam jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat.
- uczulenie na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub uczulenie na substancje o podobnym działaniu np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy. Meloksykamu nie należy stosować u pacjentów z objawami astmy oskrzelowej, polipami nosa, obrzękiem naczyń nerwowych lub pokrzywką, stwierdzanymi w następstwie podawania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
- stwierdzenie w wywiadzie krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji, związanych z wcześniejszym leczeniem lekami z grupy NLPZ.
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa przewodu pokarmowego i (lub) krwawienie (tj. co najmniej dwa wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia) w wywiadzie.
- ciężka niewydolność wątroby.
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych.
- krwawienie z przewodu pokarmowego, stwierdzone w wywiadzie krwotoki z naczyń mózgowych lub inne zaburzenia prowadzące do krwawień.
- ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane mogą zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

W przypadku niewystarczającej skuteczności terapeutycznej nie należy zwiększać zalecanej maksymalnej dawki dobowej, ani podawać jednocześnie inne leki z grupy NLPZ, ponieważ nie udowodniono, by zwiększało to skuteczność działania, a może doprowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu wraz z innymi lekami z grupy NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z ostrymi atakami bólu.

Jeśli po kilku dniach leczenia nie uzyskana zostanie poprawa, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści z leczenia.

Przed zastosowaniem leczenia meloksykamem należy się upewnić, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przetyku, żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka zostały wyleczone. Należy rutynowo zwracać uwagę na możliwość nawrotu tych chorób i na występowanie nawrotów choroby w przeszłości w trakcie leczenia meloksykamem.

Wpływ na przewód pokarmowy

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja, które mogą być śmiertelne były obserwowane w każdym momencie leczenia NLPZ, z objawami ostrzegawczymi lub bez, lub z poważnymi zdarzeniami dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki leków z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadku powikłanych krwawień lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Ta grupa pacjentów powinna otrzymywać leczenie w najmniejszej dostępnej dawce. Skojarzone leczenie produktami leczniczymi działającymi ochronnie (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) należy rozważyć u tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci, u których zdiagnozowano działanie toksyczne na przewód pokarmowy, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowych etapach leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna stosowana u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych, doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne włącznie z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawkach przeciwzapalnych (≥ 1 g jako dawka pojedyncza lub ≥ 3 g jako całkowita dawka dobową) (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia przewodu pokarmowego, podawanie meloksykamu należy przerwać. Leki z grupy NLPZ powinno się podawać z ostrożnością pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna), ponieważ leki te mogą zaostrzyć przebieg tych chorób (patrz punkt 4.8 – działania niepożądane).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ obserwowano zatrzymywanie płynów i powstawanie obrzęków w związku ze stosowaniem NLPZ. Zaleca się kliniczną kontrolę ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy ryzyka, szczególnie w trakcie rozpoczynania leczenia meloksykamem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych z meloksykamem włącznie (szczególnie w leczeniu długotrwałym oraz w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowych tętnic (np. zawał mięśnia sercowego lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni meloksykamem 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

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu ciężkich reakcji skórnych, z których niektóre kończyły się zgonem, obejmujących złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka w związku z leczeniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji istnieje w początkowym okresie leczenia, przy czym pierwsze objawy w większości przypadków pojawiają się w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać leczenie meloksykamem po pierwszym wystąpieniu wysypki skórnej, uszkodzenia błon śluzowych lub jakichkolwiek objawów nadwrażliwości.

- Podczas stosowania meloksykamu obserwowano zagrażające życiu reakcje skórne, takie jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS, Stevens-Johnson Syndrome) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN, Toxic Epidermal Necrolysis).
- Należy poinformować pacjentów o możliwych objawach i obserwować reakcje skórne. Największe ryzyko dla wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry, SJS lub TEN jest w ciągu pierwszych tygodni leczenia.
- Jeżeli wystąpią objawy SJS lub TEN (np. progresywna wysypka na skórze, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy przerwać leczenie meloksykamem.
- Wczesne rozpoznanie reakcji skórnych oraz natychmiastowe zaprzestanie podawania produktu leczniczego daje lepsze rokowania w leczeniu SJS i TEN. Wczesne odstawienie produktu leczniczego wiąże się z lepszym rokowaniem.
- Jeśli u pacjenta stosującego meloksykam rozwinie się SJS lub TEN, nie wolno w późniejszym leczeniu u tego pacjenta ponownie stosować meloksykamu.

Parametry czynności wątroby i nerek

Jak w przypadku większości leków z grupy NLPZ, sporadycznie obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, zwiększone stężenie bilirubiny lub zmiany innych parametrów czynności wątroby jak również zwiększone stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy krwi, a także zgłaszano nieprawidłowe wartości innych wyników badań. W większości przypadków były to zaburzenia niewielkie i przemijające. W przypadku, gdy zaburzenia są znaczące lub utrzymują się, należy przerwać podawanie meloksykamu i przeprowadzić odpowiednie badania kontrolne.

Czynnościowa niewydolność nerek

NLPZ hamując działanie prostaglandyn polegające na rozszerzaniu naczyń w nerkach, mogą prowadzić do czynnościowej niewydolności nerek przez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej. Działanie to jest zależne od dawki. W przypadku pacjentów, których dotyczą wymienione poniżej czynniki ryzyka, na początku leczenia lub przy zwiększaniu dawki produktu leczniczego zalecana jest kontrola diurezy i innych parametrów czynności nerek:

- podeszły wiek
- jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II, sartanów, leków moczopędnych (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji)
- hipowolemia (bez względu na przyczynę)
- zastoinowa niewydolność serca
- niewydolność nerek
- zespół nerczycowy
- nefropatia toczniowa
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l lub punktacja w skali Child-Pugh ≥ 10)

W rzadkich przypadkach stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerki lub zespół nerczycowy.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie dawka meloksykamu nie powinna być większa niż 7,5 mg. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (np. u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

Zatrzymanie sodu, potasu i wody

Podawanie leków z grupy NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie, co może zaburzać działanie leków moczopędnych powodujących wydalanie sodu z moczem. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u pacjentów wrażliwych mogą wystąpić lub zaostrzyć się obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Dlatego konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

Rozwojowi hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca lub jednoczesne stosowanie leków zwiększających stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5.). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni często gorzej znoszą działania niepożądane produktu leczniczego, dlatego w ich przypadku konieczna jest szczególna kontrola. Jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby czy serca często bywa zaburzona. U pacjentów w podeszłym wieku, którym podawane są leki z grupy NLPZ częstość występowania działań niepożądanych jest zwiększona, w szczególności dochodzi do krwawień lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Meloksykam, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy występującego zakażenia.

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak innych leków hamujących aktywność cyklooksygenazy/syntezę prostaglandyn, może zaburzać płodność i nie zaleca się podawania tego leku kobietom planującym ciążę. Dlatego w przypadku kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę, lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Ortopedina zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzone były wyłącznie z udziałem dorosłych.

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym salicylany i kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę
Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4.) z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym również z kwasem acetylosalicylowym, podawanymi w dawkach przeciwzapalnych (≥ 1 g jako dawka pojedyncza lub ≥ 3 g jako całkowita dawka dobową) nie jest zalecane.
Jednoczesne podawanie kilku leków z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko krwawienia i wrzodów przewodu pokarmowego w wyniku działania synergistycznego.

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym.

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna stosowana u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka. NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach należy zachować ostrożność stosując heparynę, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

W sytuacji, gdy nie można uniknąć takiego połączenia leków, konieczne jest uważne monitorowanie znormalizowanego wskaźnika INR (ang. International Normalized Ratio).

Leki trombolityczne i hamujące działanie płytek

Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków obniżających ciśnienie krwi. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują czynność cyklooksygenazy, może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, włączając możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która na ogół jest stanem odwracalnym. Tego typu leczenie skojarzone należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a po wprowadzeniu terapii skojarzonej i okresowo w czasie jej trwania należy rozważyć monitorowanie czynności nerek (patrz również punkt 4.4).

Leki z grupy NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g na dobę) i antagoniści receptora angiotensyny II mogą wywierać efekt synergistyczny na obniżenie filtracji kłębuszkowej, która może się pogorszyć gdy czynność nerek ulegnie zmianie.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne)

Jak podano powyżej, może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (wskutek zahamowania syntezy prostaglandyn, które rozszerzają naczynia krwionośne).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus)

Poprzez działanie mediacyjne prostaglandyn leki NLPZ mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne inhibitorów kalcyneuryny. Podczas leczenia skojarzonego należy dokładnie monitorować czynność nerek. Kontrola czynności nerek jest zalecana zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Systemy terapeutyczne domaciczne

Istnieją dane o zmniejszeniu skuteczności systemów terapeutycznych domacicznych pod wpływem leków z grupy NLPZ. O zmniejszaniu skuteczności systemów terapeutycznych domacicznych i innych podobnych środków przez leki z grupy NLPZ donoszono wcześniej, lecz konieczne jest dalsze potwierdzenie tych informacji.

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków)

Lit

Leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (poprzez zmniejszenie wydalania litu przez nerki), które może osiągać wartości toksyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawkowania oraz odstawiania meloksykamu.

Metotreksat

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu, zwiększając w ten sposób jego stężenie w osoczu. Dlatego też, u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) nie zaleca się równoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). Ryzyko wystąpienia interakcji między produktami zawierającymi związku z grupy NLPZ i metotreksatem należy również wziąć pod uwagę u pacjentów przyjmujących mniejsze dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jeśli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy kontrolować wskaźniki morfologii krwi i czynność nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy leki z grupy NLPZ i metotreksat podawane są jednocześnie w ciągu 3 dni, gdyż stężenie metotreksatu w osoczu krwi może wzrosnąć i spowodować zwiększoną toksyczność. Pomimo, że farmakokinetyka metotreksatu (15 mg/tydzień) nie ulegała znaczącym zmianom podczas jednoczesnego stosowania meloksykamu, należy pamiętać o możliwości nasilenia toksycznego wpływu metotreksatu na parametry hematologiczne podczas stosowania z lekami z grupy NLPZ (patrz wyżej) (patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu

Cholestyramina

Cholestyramina przyspiesza eliminację meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego, w wyniku czego klirens meloksykamu ulega zwiększeniu o 50%, a okres półtrwania zmniejsza się do 13±3 h. Interakcja ta ma znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono mających znaczenie kliniczne interakcji podczas jednoczesnego stosowania z lekami zobojętniającymi, cymetydyną i digoksyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak innych leków hamujących aktywność cyklooksygenazy/syntezę prostaglandyn, może zaburzać płodność i nie zaleca się podawania tego leku kobietom planującym ciążę. Z tego względu w przypadku kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę, lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka i płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień, jak również wad serca i wytrzewienia wrodzonego (*gastroschisis*) u dzieci w związku z zahamowaniem syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad rozwojowych serca zwiększa się z mniej niż 1% do około 1,5%. Ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i czasem leczenia. Wykazano, że podanie zwierzętom inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadziło do zwiększenia przypadków strat przed i poimplantacyjnych, jak również śmiertelności zarodka lub płodu. Ponadto, u zwierząt którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie ciąży związanym z rozwojem narządów stwierdzono zwiększenie częstości występowania innych wad rozwojowych, łącznie z wadami serca. W okresie pierwszego i drugiego trymestru ciąży inhibitory syntezy prostaglandyn powinny być stosowane jedynie w przypadkach bezwzględnej konieczności. Jeśli inhibitory syntezy prostaglandyn przyjmowane są przez kobiety planujące ciążę lub w czasie pierwszego lub drugiego trymestru ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę i jak najkrótszy okres leczenia.

Podczas stosowania w trzecim trymestrze ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować narażenie:

- płodu na:
 - działanie toksyczne na serce i płuca (przedwczesne zamknięcie przetrwałego przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne)
 - zaburzenia czynności nerek, które może przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem
- u matki i noworodka, w końcowym okresie ciąży:

- wydłużenie okresu krwawienia w wyniku zahamowania agregacji płytek mogącej wystąpić nawet po podaniu bardzo małych dawek
- zahamowanie czynności skurczowej macicy, co może prowadzić do opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej.

Z uwagi na powyższe, inhibitory syntezy prostaglandyn są przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania meloksykamu, jednak wiadomo, że leki NLPZ przenikają do mleka matki. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn. Opierając się na profilu farmakodynamicznym i obserwowanych działaniach niepożądanych, meloksykam ma niewielki albo nie ma żadnego wpływu na te zdolności. Niemniej jednak zaleca się unikanie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli wystąpią zaburzenia widzenia lub senność, zawroty głowy albo inne objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w długotrwałym leczeniu dużymi dawkami) może być związane z niewielkim zwiększeniem zdarzeń zakrzepowych tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

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

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenie, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami zakończone zgonem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia zaobserwowano występowanie: nudności, wymiotów, biegunki, zaparć, wzdęć, niestrawności, bólów brzucha, krwi w stolcu, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej donoszono o występowaniu zapalenia błony śluzowej żołądka.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych oparta jest o ich występowanie w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia wynosił co najmniej 14 dni. Badania kliniczne obejmowały 15 197 pacjentów, którym podawano meloksykam doustnie w dawce dobowej 7,5 lub 15 mg przez okres do 1 roku.

Poniżej podano również te działania niepożądane, które zostały opisane w raportach dotyczących stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane podzielono pod względem częstości występowania, na następujące grupy: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $\leq 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość

Rzadko: zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych):
leukopenia, trombocytopenia

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach agranulocytozy (patrz podpunkt c).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne

Częstość nieznana: 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 widzenie nieostre, zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Rzadko: szumy uszne

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca

Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: występowanie napadów astmy u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Bardzo często: niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka

Niezbyt często: utajone lub makroskopowe krwawienia z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie

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

Bardzo rzadko: perforacja przewodu pokarmowego

Mogące wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacje lub krwawienia z przewodu pokarmowego mogą zakończyć się zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Donoszono o występowaniu smolistych stolców, krwawych wymiotów, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia okrężnicy i choroby Crohna (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka

Rzadko: ciężkie reakcje skórne (SCARs): zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4), pokrzywka
Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe, rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia, (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz punkt 4.5), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) stężenia mocznika w surowicy)
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych

c) Informacje dotyczące jednostkowych przypadków ciężkich i (lub) często występujących działań niepożądanych

Obserwowano pojedyncze przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych jednocześnie meloksykalem i innymi lekami o potencjalnym działaniu mielotoksycznym (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane, których nie obserwowano jeszcze w związku z omawianym produktem, lecz które uważa się zwykle za mające związek z innymi lekami z tej grupy

Organiczne uszkodzenia nerek prowadzące prawdopodobnie do ostrej niewydolności nerek: bardzo rzadko donoszono o przypadkach śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalikowej, zespołu nerczycowego oraz martwicy brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

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, email: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy występujące po ostrym przedawkowaniu leków z grupy NLPZ są zwykle ograniczone do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólów w nadbrzuszu, które zwykle ustępują po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Wystąpić mogą krwotoki z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie może powodować nadciśnienie tętnicze, ostrą niewydolność nerek, zaburzenia czynności wątroby, depresję oddechową, śpiączkę, drgawki, zapaść sercowo-naczyniową i zatrzymanie czynności serca. Odnotowano występowanie reakcji anafilaktoidalnych po podaniu terapeutycznych dawek leków z grupy NLPZ, mogą one również wystąpić w wyniku przedawkowania. Pacjenci po przedawkowaniu lekami z grupy NLPZ powinni być leczeni objawowo i podtrzymująco. W badaniu klinicznym wykazano przyspieszoną eliminację meloksykamu poprzez doustne podanie 4 g cholestyraminy, 3 razy na dobę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksykamy.
kod ATC: M 01 AC 06.

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym z grupy oksykamów (NLPZ), wykazującym działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Przeciwzapalne właściwości meloksykamu zostały udowodnione w klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych dokładny mechanizm działania pozostaje nieznany. Jednakże co najmniej jeden mechanizm działania jest wspólny dla wszystkich leków z grupy NLPZ (włączając meloksykam): hamowanie syntezy prostaglandyn, znanych mediatorów procesu zapalnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, co znajduje odzwierciedlenie w dużej całkowitej biodostępności wynoszącej 89% po podaniu doustnym (kapsułki). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki, maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2 godzinach dla zawiesiny, dla postaci doustnych (kapsułki lub tabletki) w ciągu 5 do 6 godzin.

Po podaniu wielokrotnym stan równowagi był osiągnięty po 3-5 dniach. Podawanie produktu leczniczego raz na dobę prowadzi do osiągnięcia stężeń, które wykazują stosunkowo niewielką fluktuację (stężenie maksymalne/stężenie minimalne), w zakresie 0,4-1,0 µg/ml (odpowiednio C_{min} i C_{max} w stanie równowagi) dla dawek wynoszących 7,5 mg oraz 0,8-2,0 µg/ml dla dawek wynoszących 15 mg. Maksymalne stężenie meloksykamu w stanie równowagi osiągnięte jest po 5-6 godzinach w przypadku tabletek, kapsulek i zawiesiny doustnej. Stosowanie produktu przez okres ponad roku prowadzi do osiągnięcia stężeń podobnych do osiągniętych w stanie równowagi. Równocześnie spożywany pokarm nie wpływa na wchłanianie meloksykamu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej, gdzie osiąga stężenie wartości połowy stężenia w osoczu. Objętość dystrybucji jest mała i wynosi średnio 11 litrów. Zmienność międzyosobnicza kształtuje się na poziomie 30% do 40%.

Metabolizm

Meloksykam jest metabolizowany głównie w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery metabolity farmakodynamicznie nieczynne. Głównie metabolit, 5'-karboksymeloksykam (60% dawki), powstaje w wyniku utleniania metabolitu pośredniego, 5'-hydroksymethylmeloksykamu, który również jest wydalany w niewielkiej ilości (9% dawki). Badania *in vitro* wykazują, że CYP 2C9, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP 3A4, odgrywają ważną rolę w tym szlaku metabolicznym. Aktywność peroksydazowa jest prawdopodobnie odpowiedzialna za powstawanie dwóch innych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki.

Wydalenie

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów, w równym stopniu w moczu i z kałem. Mniej niż 5% wydala się z kałem w postaci niezmienionej, podczas gdy jedynie ślady macierzystego związku są wykrywane w moczu. Średni okres półtrwania wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

Liniowość lub nieliniowość

Meloksykam wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek 7,5-15 mg, zarówno po podaniu doustnym jak i domięśniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek

Niewydolność wątroby oraz łagodna i umiarkowana niewydolność nerek nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek zwiększenie objętości dystrybucji może wpływać na stężenie meloksykamu, dlatego nie wolno przekraczać dawki 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens osoczowy w stanie stacjonarnym jest nieznacznie mniejszy u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodszych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania dotyczące wpływu doustnie podawanego meloksykamu na reprodukcję u szczurów wykazały zmniejszenie liczby owulacji i zahamowanie implantacji oraz działania embriotoksyczne (zwiększenie przypadków resorpcji) dla dawek toksycznych dla samic, 1 mg/kg i powyżej.

Zakres zastosowanych dawek był 10-5 razy większy od dawek klinicznych (7,5–15 mg) obliczonych w mg/kg dla osoby o masie 75 kg. Pod koniec ciąży stwierdzono, że meloksykam, podobnie jak wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn, wykazywał działanie toksyczne na płód. Meloksykam nie wykazywał działania mutagennego, ani w badaniach *in vitro* ani *in vivo*. Nie wykazano działania rakotwórczego u szczurów i myszy po podaniu meloksykamu w dawkach wielokrotnie większych niż stosowane klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon typ A
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium po 7, 10, 14, 20 lub 30 tabletek, w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO