

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ortopedina Forte, 15 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meloksykam 15 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki 15 mg zawiera 20,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

.Jasnożółte okrągłe tabletki oznakowane „>” po jednej stronie i „ML linia dzieląca 15” po drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE 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

Do stosowania doustnego.

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

Reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenia stawów kręgosłupa: 15 mg jeden raz na dobę (dwie tabletki 7,5 mg lub jedna tabletki 15 mg) (Patrz także: Szczególne grupy pacjentów).

Zależnie od reakcji terapeutycznej dawka może być zmniejszona do 7,5 mg jeden raz na dobę (jedna tabletki 7,5 mg lub pół tabletki 15 mg).

**NIE WOLNO PRZEKRACZAĆ DAWKI DOBOWEJ 15 MG.**

Działania niepożądane meloksykamu mogą być ograniczone do minimum w wyniku stosowania najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4).

Zaleconą dawkę należy przyjmować jednorazowo popijając wodą lub innym płynem podczas posiłku.

#### **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 dobowej 7,5 mg (patrz punkt 4.4).

*Niewydolność nerek (patrz punkt 5.2)*

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek nie wolno przekraczać dawki dobowej 7,5 mg. Nie ma potrzeby zmniejszania dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. z klirensiem kreatyniny powyżej 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**

Stosowanie leku Ortopedina Forte jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Dostępne są inne dawki meloksykamu, które mogą być bardziej odpowiednie.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Lek Ortopedina Forte 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
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub nadwrażliwość na substancje o podobnym działaniu np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy. Meloksykamu nie należy stosować u pacjentów z objawami astmy oskrzelowej, polipami nosa, obrzękiem naczynioruchowym i pokrzywką, stwierdzanych w następstwie podawania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych
- stwierdzone w wywiadzie krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacje, związane 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)
- ciężka niewydolność wątroby
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych
- krwawienia żołądkowo-jelitowe, krwotok 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 innych leków 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 ostrych ataków bólu.

Jeśli po kilku dniach leczenia nie uzyska się poprawy, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści leczenia.

Przed zastosowaniem leczenia meloksykamem należy się upewnić, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, 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 i powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez takich objawów lub zdarzeń.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki leków z grupy NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz u osób w podeszłym wieku. Ta grupa pacjentów powinna otrzymywać leczenie w najniższej 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 podwyższającymi ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci z toksycznymi działaniami na przewód pokarmowy w wywiadzie, zwłaszcza będący w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na wstępnym etapie 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 ( $\geq 1$  g jako dawka pojedyncza lub  $\geq 3$  g jako całkowita dawka dobową) (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z 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 zatorów 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 niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być

leczeniu meloksykaniem 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***

Przyjmowanie meloksykamu należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

- Poważne reakcje skórne, z których niektóre mogą zakończyć się zgonem, obejmujące złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, obserwowano w powiązaniu ze stosowaniem meloksykamu.
- Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia objawów reakcji skórnych i ściśle je monitorować. Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji, obejmujących również złuszczone zapalenie skóry, jest w ciągu pierwszych tygodni leczenia.
- Jeżeli pojawią się objawy reakcji skórnych w tym złuszczone zapalenie skóry (np. postępująca wysypka występująca często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), podawanie meloksykamu należy przerwać.
- Wczesne rozpoznanie reakcji skórnych oraz natychmiastowe zaprzestanie podawania leku daje lepsze rokowania.
- Jeśli rozpoznano u pacjenta reakcje skórne po zastosowaniu meloksykamu, nie należy już włączać meloksykamu u tego pacjenta w późniejszym leczeniu.

### ***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.

### ***Zaburzenia czynności nerek***

NLPZ hamując działanie prostaglandyn polegające na rozszerzaniu naczyń w nerkach, mogą prowadzić do czynnościowej niewydolności nerki 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  $\geq 10$ )

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 konieczna redukcja dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (np. u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

### ***Zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie***

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 Forte 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 wykonywane były wyłącznie na dorosłych.

*Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym salicylany i kwas acetylosalicylowy  $\geq 3$  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 ( $\geq 1$  g jako dawka pojedyncza lub  $\geq 3$  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*

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.

*Wkładki wewnątrzmaciczne:*

Istnieją dane o zmniejszeniu skuteczności wkładek wewnątrzmacicznych pod wpływem leków z grupy NLPZ. O zmniejszaniu skuteczności wkładek wewnątrzmacicznych i innych podobnych środków przez leki z grupy NLPZ donoszono wcześniej, lecz konieczne jest dalsze potwierdzenie tego doniesienia.

**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 równoczesnego 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 związki z grupy NLPZ i metotreksatem należy również wziąć pod uwagę u pacjentów przyjmujących mniejsze dawki

metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością 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 równoczesnego stosowania meloksykamu, należy pamiętać o możliwości nasilenia toksycznego wpływu metotreksatu na parametry hematologiczne w wyniku równoczesnego stosowania ze związkami 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 godz. 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**

##### 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 okresem leczenia. Wykazano, że podanie zwierzętom inhibitorów syntezy prostaglandyny prowadziło do zwiększenia przypadków strat przed i poimplantacyjnych, jak również zwiększoną śmiertelność zarodka lub płodu. Ponadto, u zwierząt którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie ciąży związanej 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 pragnące zająć w ciążę lub w czasie pierwszego lub drugiego trymestru, 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 okresie trzeciego trymestru ciąży.

### Karmienie piersią

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania meloksykamu, jednak wiadomo, że leki NLPZ przenikają do mleka matki. Dlatego też nie jest zalecane stosowanie leku u kobiet karmiących piersią.

## **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ryzyko nie zostało określone.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny i zgłaszane działania niepożądane, wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu lub jego wpływ jest znikomy. Jednak w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia lub zawrotów głowy, senności czy innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, nie należy kierować pojazdami lub obsługiwać maszyn.

## **4.8. Działania niepożądane**

### **a) Informacje ogólne**

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

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane pochodzą z przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia obserwowano występowanie nudności, wymiotów, zaparć, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrenia wrzodziejącego zapalenia okrężnicy oraz choroby Crohna (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia żołądka.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych oparta jest o ich występowanie w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia trwał co najmniej 14 dni. Badania kliniczne obejmowały 15197 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 dostępnego na rynku.

Działania niepożądane podzielone pod względem częstości występowania, na następujące grupy: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), 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 część c)

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:	Reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne
Częstość nieznana:	Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne



### Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Zmiany nastroju, bezsenność, koszmary senne.  
Częstość nieznaną: Stan splątania, dezorientacja

### Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy.  
Niezbędnie często: Zawroty głowy, senność.

### Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia, łącznie z niewyraźnym widzeniem, zapalenie spojówek .

### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbędnie często: Zawroty głowy  
Rzadko: Szumy uszne

### Zaburzenia serca:

Rzadko: Kołatanie serca.

Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ

### Zaburzenia naczyniowe:

Niezbędnie często: Zwiększenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4.), nagle zaczerwienienie skóry.

### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: U niektórych pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ wystąpiły napady astmy.

### Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Bardzo często: Niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka.  
Niezbędnie często: Krwawienie z przewodu pokarmowego (również krwawienia utajone), choroba wrzodowa żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.  
Rzadko: Zapalenie okrężnicy, 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 wystąpieniu smolowatych stolców, krwawych wymiotów, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzeniu zapalenia okrężnicy i choroby Crohna (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbędnie często: Przemijające zaburzenia wskaźników czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny).  
Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby.

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbędnie często: Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka.  
Rzadko: Zespół Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, 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 grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Obrzęki, w tym obrzęki dolnych kończyn.

#### **c) Dane dotyczące poszczególnych ciężkich i (lub) często występujących działań niepożądanych.**

U pacjentów leczonych meloksykamem i innymi lekami o potencjalnym działaniu mielotoksycznym obserwowano pojedyncze przypadki agranulocytozy (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: donoszono o pojedynczych 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, e-mail: 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 charakteryzować się nadciśnieniem tętniczym, ostrą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby, depresją oddechową, śpiączką, drgawkami, zapaścią sercowo-naczyniową i zatrzymaniem czynności serca. Istnieją doniesienia o wystąpieniu reakcji rzekomoanafilaktycznych 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 w wyniku podania doustnego cholestyraminy w dawce 4 g trzy razy w ciągu doby.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym z grupy oksykamów, wykazującym działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało 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 zapalenia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 2 godzinach w przypadku zawiesiny i po 5 - 6 godzinach w przypadku form stałych (kapsułki i tabletki). Po podaniu wielokrotnym stan równowagi był osiągnięty po 3 - 5 dniach. Podawanie preparatu 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 silnie wiąże się z białkami osocza, zwłaszcza albuminami (99%). Przenika on do płynu maziowego, osiągając stężenia w przybliżeniu równe połowie stężeń występujących w osoczu. Objętość dystrybucji jest mała, średnio 11 litrów. Zmienność międzyosobnicza wynosi w przybliżeniu 30 - 40%.

### Metabolizm

Meloksykam ulega w znacznym stopniu przemianom w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery metabolity farmakodynamicznie nieczynne. Główny metabolit, 5'-karboksylomeloksykam (60% dawki), tworzony w wyniku utleniania pośredniego metabolitu 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który jest również wydalany, lecz w mniejszym stopniu (9% dawki). Badania *in vitro* wskazują, że izoenzymy CYP 2C9, oraz w pewnym stopniu CYP 3A4 odgrywają istotną rolę w przemianach metabolicznych. Aktywność peroksydazy u pacjentów jest prawdopodobnie odpowiedzialna za powstawanie dwóch innych metabolitów stanowiących 16% oraz 4% podanej dawki.

### Eliminacja

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów, w równym stopniu w moczu i z kałem. Mniej niż 5% wydalana jest z kałem w postaci niezmięnionej, 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 nielineowość

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*

U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens osocza w stanie równowagi 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 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  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Opakowanie zawierające: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100 lub 500 tabletek.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

**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**

12745

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.04.2007  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.04.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.04.2014