

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MeloxiLEK 15, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 15 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 81,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnożółte, okrągłe tabletki z linią podziału na środku jednej strony i gładkie po drugiej stronie. Tabletki można podzielić na połowy.

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

Dawkowanie

Podanie doustne.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Należy okresowo weryfikować potrzebę łagodzenia objawów i reakcję pacjenta na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

Zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg/dobę.

Jeśli to konieczne, w przypadku braku poprawy dawkę można zwiększyć do 15 mg/dobę.

Reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg/dobę (patrz także „Szczególne grupy pacjentów”).

W zależności od odpowiedzi na leczenie, dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę.

NIE WOLNO PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zalecana dawka podczas długotrwałego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych leczenie należy rozpocząć od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2)

U pacjentów poddawanych dializie z powodu ciężkiej niewydolności nerek nie należy przekraczać dawki 7,5 mg na dobę.

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (tzn. pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min) zmniejszenie dawki nie jest konieczne. (Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, niedializowani – patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zmniejszenie dawki nie jest konieczne (Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby – patrz punkt 4.3).

Populacja pediatryczna Stosowanie produktu MeloxiLEK 15 u dzieci w wieku poniżej 16 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy dostępny jest również w innej mocy, która może być bardziej odpowiednia.

Sposób stosowania

Całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego należy przyjmować w pojedynczej dawce podczas posiłku, popijając wodą lub innym płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6);
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat;
- nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na substancje o podobnym działaniu, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy. Tabletek MeloxiLEK 15 nie należy podawać pacjentom, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ występowały objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka;
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ;
- czynna lub w wywiadzie nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej potwierdzonych epizodów owrzodzenia lub krwawienia);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych;
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych w wywiadzie lub inne krwawienia;
- ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W razie niedostatecznego działania leczniczego nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki dobowej ani nie dodawać do schematu leczenia dodatkowego produktu leczniczego z grupy NLPZ ze

względu na możliwość zwiększenia działania toksycznego bez dowiedzionej korzyści terapeutycznej. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym z selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest przeznaczony do leczenia pacjentów, u których konieczne jest złagodzenie ostrego bólu.

W razie braku poprawy po kilku dniach stosowania należy zweryfikować kliniczne korzyści z leczenia.

Wpływ na przewód pokarmowy

Podczas stosowania wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym), które mogą występować w dowolnym momencie leczenia, również bez objawów zwiastunowych i poważnych zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe w przypadku stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych leków potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym, np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej (patrz niżej oraz punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem leczenia meloksykadem należy upewnić się, że wszelkie podane w wywiadzie przypadki zapalenia błony śluzowej przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy zostały całkowicie wyleczone. Z zasady należy zwracać uwagę na możliwość ich nawrotu u pacjentów leczonych meloksykadem i z wymienionymi chorobami w wywiadzie.

Pacjenci z powikłaniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe dolegliwości dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie te, które występują na początku leczenia.

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak heparyna stosowana leczniczo lub podawana pacjentom w podeszłym wieku, leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna) lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych (≥ 1 g w dawce pojedynczej lub ≥ 3 g jako całkowita dawka dobową), podawane doustnie kortykosteroidy lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjentów otrzymujących meloksykam wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, produkt leczniczy należy odstawić.

NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodzącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Leśniowskiego-Crohna), ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby (patrz punkt 4.8).

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, gdyż w związku z leczeniem NLPZ zgłaszane było zatrzymanie płynów i obrzęki.

U pacjentów obarczonych ryzykiem zaleca się skontrolowanie ciśnienia tętniczego przed rozpoczęciem stosowania meloksykamu i szczególnie na początku jego stosowania.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dostępne dane są niewystarczające do wykluczenia takiego ryzyka związanego ze stosowaniem meloksykamu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni meloksykadem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palących tytoń).

Reakcje skórne

Podczas stosowania meloksykamu opisywano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych, włącznie ze złuszcającym zapaleniem skóry, zespołem Stevensa-Johnsona (ang. SJS - Stevens-Johnson syndrome) i toksycznym martwiczym oddzielaniem się naskórka (ang. TEN - toxic epidermal necrolysis).

Pacjentów należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie kontrolować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Największe ryzyko wystąpienia SJS, złuszczonego zapalenia skóry lub TEN istnieje w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Jeśli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe złuszczonego zapalenia skóry, SJS lub TEN (np. nasilająca się wysypka skórna, często z powstawaniem pęcherzy lub nadżerek błony śluzowej) lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości, leczenie meloksykadem należy przerwać.

Najlepsze wyniki w przypadku opisanych reakcji daje wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie podejrzanego leku. Szybkie przerwanie leczenia wiąże się z lepszą prognozą.

U pacjentów, u których podczas stosowania meloksykamu wystąpiło złuszczone zapalenie skóry, SJS lub TEN, nie wolno nigdy więcej stosować tego leku.

Wskaźniki czynności wątroby i nerek

Podobnie jak w przypadku większości NLPZ, czasami opisywano zwiększenie aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny lub innych wskaźników czynności wątroby w surowicy, a także zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub stężenia azotu mocznika we krwi oraz inne zmiany wskaźników laboratoryjnych. W większości przypadków były to zmiany niewielkie i przemijające. W razie istotnych lub utrzymujących się zmian należy odstawić meloksykam i przeprowadzić odpowiednie badania.

Niewydolność nerek

NLPZ hamują działanie prostaglandyn nerkowych, rozszerzających naczynia i mogą być przyczyną niewydolności nerek na skutek zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Opisane działanie niepożądane jest zależne od dawki. Zaleca się staranne monitorowanie diurezy i czynności nerek na początku leczenia lub po zmianie dawki u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- w podeszłym wieku
- przyjmujących jednocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), leki z grupy antagonistów angiotensyny II (takie, jak sartany), leki moczopędne (patrz punkt 4.5)
- z hipowolemią (niezależnie od przyczyny)
- z zastoinową niewydolnością serca
- z niewydolnością nerek
- z zespołem nerczycowym
- z nefropatią toczniową
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie albuminy w surowicy <25 g/l lub wartość ≥ 10 w skali Childa-Pugha).

W rzadkich przypadkach NLPZ mogą być przyczyną śródmiąższowego zapalenia nerek, kłębuszkowego zapalenia nerek, martwicy kory nerek lub zespołu nerczycowego.

Dawka meloksykamu u poddawanych hemodializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie powinna być większa niż 7,5 mg. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tzn. u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min).

Hiperkaliemia

Wystąpieniu hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca lub jednoczesne przyjmowanie leków, które zwiększają stężenie potasu (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez osoby w podeszłym wieku, o małej masie ciała lub osłabione, dlatego pacjenci tacy wymagają starannego monitorowania. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, szczególnej ostrożności wymagają osoby w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby i serca bywa często zaburzona. U osób w podeszłym wieku zwiększa się częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, która może zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak inne NLPZ, meloksykam może maskować objawy istniejącej choroby zakaźnej.

Tak jak w przypadku innych leków, które hamują syntezę prostaglandyn z udziałem cyklooksygenazy, stosowanie meloksykamu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u pacjentek, które planują ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są w trakcie diagnozowania niepłodności należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania meloksykamu u pacjentów z astmą oskrzelową występującą obecnie lub w przeszłości, gdyż leki z grupy NLPZ mogą wywoływać u takich pacjentów skurcz oskrzeli.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g na dobę:
Zastosowanie jednocześnie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy i krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na działanie synergistyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (w tym z kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwzapalnych [≥ 1 g jako dawka pojedyncza lub ≥ 3 g jako całkowita dawka dobową]) (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)

Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami wymaga ostrożności ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego.

Lek przeciwzakrzepowy lub heparyna stosowana u pacjentów w podeszłym wieku lub podawana w dawkach leczniczych

Znacząco zwiększone ryzyko krwawienia na skutek zahamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.
NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny stosowanej u pacjentów w podeszłym wieku lub podawanej w dawkach leczniczych nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). W pozostałych przypadkach heparynę należy stosować ostrożnie z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia.

Jeżeli nie można uniknąć takiego połączenia, konieczne jest staranne monitorowanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. INR – *International Normalized Ratio*).

Leki trombolityczne i przeciwplatek

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia na skutek zahamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

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

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, zwykle przemijającą. Z tego względu leczenie skojarzone wymaga zachowania ostrożności, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie jego trwania należy zwrócić uwagę na kontrolowanie czynności nerek (patrz również punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne)

Może występować zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego leków beta-adrenolitycznych (ze względu na hamowanie syntezy prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus)

NLPZ mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne inhibitorów kalcyneuryny przez 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

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu skuteczności systemów terapeutycznych domacicznych podczas jednoczesnego stosowania NLPZ.

Opisywano już zmniejszenie skuteczności systemu terapeutycznego domacicznego pod wpływem NLPZ, 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 połączenie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu we 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 (większymi niż 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4).

Ryzyko interakcji między preparatami NLPZ i metotreksatem należy uwzględnić także w przypadku pacjentów, którzy otrzymują małe dawki metotreksatu, a zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. W razie konieczności zastosowania leczenia skojarzonego należy kontrolować 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 (w dawkach 15 mg/tydzień) nie zmieniała się pod wpływem skojarzonego podawania meloksykamu, to należy mieć na uwadze możliwość znacznego zwiększenia toksyczności hematologicznej metotreksatu po podaniu leków z grupy NLPZ (patrz wyżej). (Patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu)

Kolestyramina

Kolestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu przez przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego, co powoduje zwiększenie klirensu meloksykamu o 50% i skrócenie okresu półtrwania do 13±3 godzin. Ta interakcja jest istotna klinicznie.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży może zwiększać ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca i wodzonego defektu ściany brzusznej. Ryzyko absolutne dla wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększało się od wartości poniżej 1% do około 1,5%. Uznaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i długością okresu leczenia. Wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyny zwierzętom powodowało zwiększoną ilość strat przed- i poimplantacyjnych oraz zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów. Stwierdzono ponadto, że u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, z większą częstością występowały różne wady rozwojowe, w tym dotyczące układu sercowo-naczyniowego.

Meloksykamu nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli jest on stosowany u kobiety usiłującej zająć w ciążę albo w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie mała, a czas leczenia tak krótki, jak to możliwe.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn podawane w trzecim trymestrze ciąży mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
- zaburzenia czynności nerek, które mogą postępować do niewydolności nerek z małowodziem, a stosowane pod koniec ciąży mogą spowodować u matki i noworodka:
- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek
- hamowanie skurczów macicy, prowadzące do opóźnionego lub przedłużonego porodu.

Z tego względu stosowanie meloksykamu w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

NLPZ przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, ale brak specyficznego doświadczenia dotyczącego meloksykamu. Dlatego nie zaleca się stosowania meloksykamu w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak specyficznych badań dotyczących wpływu produktu 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. Jednak w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia lub senności, zawrotów głowy i innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

Badanie kliniczne i dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i przez długi czas) może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu), patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania NLPZ notowano obrzęk, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Możliwe jest wystąpienie wrzodów trawiennych, perforacji i krwawienia z przewodu pokarmowego (niekiedy zakończonych zgonem), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Notowano występowanie nudności, a także wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcie, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Częstość działań niepożądanych podana niżej oparta jest na odpowiednich danych z 27 badań klinicznych, w których leczenie trwało co najmniej 14 dni. Informacje te pochodzą z badań klinicznych z udziałem 15 197 pacjentów, którzy byli leczeni meloksykamem w tabletkach lub kapsułkach, w dobowych dawkach doustnych 7,5 mg lub 15 mg przez okres do jednego roku.

Uwzględniono działania niepożądane, które zostały ujawnione na podstawie doniesień dotyczących stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do sprzedaży.

Działania niepożądane zostały uszeregowane w zależności od częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Zestawienie działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość

Rzadko: zaburzenia dotyczące liczby krwinek (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych): leukopenia, trombocytopenia

Bardzo rzadko: agranulocytoza (patrz punkt c)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne inne niż reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego, w tym reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zaburzenia nastroju, bezsenność i koszmary senne

Częstość nieznana: stan splątania, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: oszołomienie, 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: szумы uszne

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca

Częstość nieznana: obserwowano niewydolność serca w przypadkach jednoczesnego leczenia NLPZ

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienie skóry

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: astma u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcie, wzdęcie, biegunka

Niezbyt często: utajony lub widoczny krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej

Rzadko: zapalenie jelita grubego, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie przełyku

Bardzo rzadko: perforacja żołądka lub jelit

Krwotok z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja mogą mieć czasami ciężki przebieg (niekiedy zakończony zgonem), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Po podaniu leku obserwowano występowanie smolistych stolców, krwawych wymiotów i zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zmiany wyników badań czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny)

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka

Rzadko: istnieją doniesienia o występowaniu ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs): zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, 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 (patrz punkty 4.4 i 4.5), zmiany wyników badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i (lub) mocznika w surowicy)

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Stosowanie NLPZ może być związane z zaburzeniami oddawania moczu z ostrym zatrzymaniem moczu włącznie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęki, w tym obrzęki kończyn dolnych.

c) Informacje dotyczące poszczególnych działań niepożądanych o ciężkim przebiegu i (lub) działań często występujących

Opisano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykmem i innymi lekami o potencjalnym działaniu mielotoksycznym (patrz punkt 4.5)

d) Działania niepożądane, których nie obserwowano dotychczas w związku ze stosowaniem meloksykamu, ale które uznaje się powszechnie za związane z innymi lekami tej samej grupy

Organiczne uszkodzenie nerek, powodujące prawdopodobnie ostrą niewydolność nerek: opisano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalików nerkowych, zespołu nerczycowego i martwicy brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy występujące po ostrym przedawkowaniu NLPZ ograniczają się na ogół do ospałości, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu, które przeważnie 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 rzekomoanafilaktyczne, które opisywano podczas leczenia NLPZ, mogą wystąpić również po przedawkowaniu.

Po przedawkowaniu NLPZ pacjentom należy zapewnić leczenie objawowe i podtrzymujące. W badaniu klinicznym wykazano przyspieszone wydalanie meloksykamu po podaniu doustnym 4 g kolestyraminy 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 o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu wykazano w klasycznych modelach zapalenia. Dokładny mechanizm działania pozostaje nieznany. Istnieje jednak co najmniej jeden wspólny mechanizm działania charakteryzujący wszystkie NLPZ (w tym również meloksykam), który polega na hamowaniu biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów reakcji zapalnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam podany doustnie (w kapsułkach) dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, o czym świadczy wysoka biodostępność (89%). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu średnie maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 godzin w przypadku zawiesiny i w ciągu 5 do 6 godzin w przypadku doustnych, stałych postaci produktu leczniczego (kapsułek i tabletek).

Po podaniu wielokrotnym stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 3 do 5 dni. Dawkowanie jeden raz na dobę pozwala uzyskać stężenia produktu leczniczego w osoczu wykazujące stosunkowo niewielkie wahania między wartością maksymalną i minimalną w zakresie, odpowiednio, od 0,4 µg/ml do 1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg i od 0,8 µg/ml do 2,0 µg/ml dla dawki 15 mg (C_{\min} i C_{\max} w stanie stacjonarnym).

Maksymalne stężenia meloksykamu w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5 do 6 godzin, odpowiednio dla tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Nieprzerwane leczenie przez okres dłuższy niż rok prowadzi do stężeń produktu leczniczego zbliżonych do tych, jakie obserwuje się po osiągnięciu stanu stacjonarnego po raz pierwszy. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zmienia stopnia wchłaniania meloksykamu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim 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 l. Zmienność osobnicza jest rzędu 30% do 40%.

Metabolizm

Meloksykam ulega intensywnej biotransformacji w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne metabolity meloksykamu, z których żaden nie wykazuje aktywności farmakodynamicznej. Główny metabolit, 5'-karboksymeloksykam (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 CYP2C9, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP3A4. Aktywność peroksydazy odpowiada prawdopodobnie za powstanie dwóch pozostałych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki.

Wydalenie

Meloksykam jest wydalany w równych proporcjach w moczu i z kałem, głównie w postaci metabolitów. Mniej niż 5% dawki dobowej wydalone jest w postaci niezmienionej z kałem, a w moczu tylko w śladowej ilości.

Średni okres półtrwania wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

Liniowość/nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek:

Ani lekkie, ani umiarkowane zaburzenia czynności wątroby lub nerek nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek zwiększenie objętości dystrybucji może prowadzić do większych stężeń wolnego meloksykamu, dlatego nie należy przekraczać dawki dobowej 7,5 mg (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny meloksykamu w badaniach przedklinicznych był taki sam, jak w przypadku innych NLPZ: stwierdzano obecność owrzodzeń i nadżerek w przewodzie pokarmowym oraz

martwicę brodawek nerkowych podczas przewlekłego stosowania dużych dawek u dwóch gatunków zwierząt.

Badania wpływu na reprodukcję po podaniu doustnym u szczurów wykazały zmniejszenie owulacji, zahamowanie implantacji i działanie embriotoksyczne (zwiększenie częstości resorpcji) przy dawkach toksycznych dla matki (1 mg/kg mc. i większych). Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie ujawniły teratogennego działania meloksykamu w dawkach doustnych do 4 mg/kg mc. u szczurów i 80 mg/kg mc. u królików.

Wspomniane dawki były 10 lub 5 razy większe (w przeliczeniu na mg/kg mc. dla osoby o masie ciała 75 kg) od dawek stosowanych w warunkach klinicznych (7,5 mg - 15 mg). Opisywano działanie toksyczne na płód w końcowym okresie ciąży, wspólne dla wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak działania mutagenego. Nie stwierdzono działania rakotwórczego u szczurów i myszy w dawkach znacznie przewyższających dawki stosowane w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu cytrynian
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 10, 20, 30, 50 lub 100 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

Sandoz GmbH

Biochemiestarsse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12073

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

13.02.2006/08.07.2008/02.03.2011

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

30.05.2013