

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celomix 7,5 mg, 7,5 mg, tabletki

Celomix 15 mg, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meloksykam 7,5 mg i 15 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką produktu Celomix 7,5 mg zawiera 63 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką produktu Celomix 15 mg zawiera 126 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Celomix 7,5 mg: tabletką jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła, o ściętych brzegach z wytłoczoną literą B i cyfrą 18 na jednej stronie i z gładką drugą stroną.

Celomix 15 mg: tabletką jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła, o ściętych brzegach z wytłoczoną literą B i cyfrą 19 po obu stronach rowka dzielącego na jednej stronie i z gładką drugą stroną.

Tabletkę produktu leczniczego Celomix 15 mg 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

Dawkowanie

Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg na dobę (jedna tabletką 7,5 mg lub pół tabletki 15 mg). Jeśli to konieczne, w przypadku braku poprawy, dawka może być zwiększona do 15 mg na dobę (dwie tabletki 7,5 mg lub jedna tabletką 15 mg).

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

W zależności od skuteczności terapeutycznej, dawka może być zmniejszona do 7,5 mg raz na dobę (jedna tabletką 7,5 mg lub pół tabletki 15 mg).

NIE NALEŻY PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 MG/DOBĘ.

Szczególne grupy pacjentów

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

U osób w podeszłym wieku zalecaną dawką w długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest 7,5 mg na dobę. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych powinni rozpocząć leczenie od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek nie należy przekraczać dawki 7,5 mg na dobę. U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (tj. pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min), nie jest konieczne zmniejszenie dawki. (W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, którzy nie są dializowani, patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2):

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, nie jest konieczne zmniejszenie dawki. (W przypadku pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Celomix 7,5 mg i Celomix 15 mg jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy dostępny jest w innym mocach, które mogą być bardziej odpowiednie.

Sposób podawania

Podanie doustne

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

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.

4.3 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy 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.
- Nadwrażliwość na substancje o podobnym mechanizmie działania, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy. Produktu leczniczego Celomix nie należy podawać pacjentom, u których występują objawy astmy oskrzelowej, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka po podawaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ.
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (dwa lub więcej wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężka niedializowana niewydolność nerek.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne krwawienia w wywiadzie.
- Ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane meloksykamu mogą być ograniczone do minimum poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do ustąpienia objawów (patrz punkt 4.2 i poniżej: zagrożenia związane z wpływem na układ pokarmowy i na układ krążenia).

W przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego nie zaleca się przekraczać zalecanej dawki dobowej ani nie należy włączać do terapii dodatkowo leków z grupy NPLZ, ponieważ może to zwiększyć toksyczne działanie produktu leczniczego, podczas gdy korzyści terapeutyczne takiego leczenia nie zostały udowodnione. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu z innymi NLPZ, włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest właściwy w leczeniu pacjentów z ostrym bólem.

Należy ponownie ocenić korzyści kliniczne wynikające z leczenia, jeśli stan pacjenta nie ulegnie poprawie w ciągu kilku dni.

Przed rozpoczęciem leczenia meloksykadem należy się upewnić, czy występujące w przeszłości choroby, takie jak zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, zostały całkowicie wyleczone. Rutynowo należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z takim wywiadem leczonych meloksykadem.

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 poważnymi zdarzeniami dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest większe w przypadku stosowania dużych dawek leków z grupy NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie jeśli występowały powikłania w postaci krwawień lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszych skutecznych dawek.

U tych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy równocześnie wymagają przyjmowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków mogących zwiększać ryzyko zaburzeń dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami ochronnymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

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

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących równocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak: heparyna w dawkach leczniczych lub stosowana u pacjentów w podeszłym wieku, doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak: warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy podawany w dawkach przeciwzapalnych (w pojedynczej dawce ≥ 1 g lub całkowitej dawce dobowej ≥ 3 g) (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzenia u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Celomix, leczenie należy przerwać.

NLPZ należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie zaburzeniami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ ich stan może ulec zaostrzeniu (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, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ zgłaszano zatrzymanie płynów i obrzęki zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Zaleca się kliniczną kontrolę ciśnienia tętniczego w spoczynku u pacjentów z grupy ryzyka i szczególnie w trakcie rozpoczęcia leczenia meloksykamem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym meloksykamu (szczególnie w dużych dawkach i przez długi okres czasu) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

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

Reakcje skórne

W związku z leczeniem NLPZ 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 (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 produktem leczniczym Celomix 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 toksyczno-rozplywna martwica naskórka (ang. TEN - toxic epidermal necrolysis).
- Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych i obserwować reakcje skórne. Największe ryzyko dla wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry, SJS i TEN jest w ciągu pierwszych tygodni leczenia.
- Jeżeli objawy podmiotowe lub przedmiotowe SJS lub TEN (np. progresywna wysypka na skórze, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) są obecne, należy przerwać leczenie meloksykamem.
- Najlepsze wyniki w opanowaniu SJS i TEN uzyskuje się poprzez wczesne rozpoznanie oraz natychmiastowe przerwanie stosowania podejrzanego leku. Wczesne odstawienie leku wiąże się z lepszym rokowaniem.
- Jeśli u pacjenta stosującego meloksykam rozwinię się SJS lub TEN, nie wolno kiedykolwiek ponownie stosować meloksykamu u tego pacjenta.

Parametry czynności wątroby i nerek

Tak jak w przypadkach większości leków z grupy NLPZ, zanotowano sporadyczne przypadki przemijającego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny lub innych wskaźników czynności wątroby, jak również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i azotu mocznikowego oraz innych nieprawidłowości wskaźników badań laboratoryjnych. Większość z nich to krótkotrwałe lub łagodne zaburzenia. Jeśli zaburzenie jest znaczące lub utrzymuje się, należy odstawić meloksykam i ponownie wykonać odpowiednie badania.

Czynnościowa niewydolność nerek

NLPZ w mechanizmie hamowania działania rozszerzającego naczynia prostaglandyn nerkowych, mogą indukować czynnościową niewydolność nerek przez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej. To działanie niepożądane jest zależne od dawki. Na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki, zaleca się uważne monitorowanie diurezy i czynności nerek u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- pacjenci w podeszłym wieku
- jednoczesne leczenie inhibitorami ACE, antagonistami angiotensyny II, sartanami, lekami

moczopędnymi (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”)

- hipowolemia (z jakiegokolwiek przyczyny)
- zastoinowa niewydolność serca
- niewydolność nerek
- zespół nerczycowy
- nefropatia toczniowa
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l lub ≥ 10 wg skali Childa-Pugha)

W rzadkich przypadkach stosowanie NLPZ może spowodować śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerek lub zespół nerczycowy.

Dawka meloksykamu u pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek 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 klirensem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

Retencja 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 może dojść do zaostrzenia lub przyspieszenia wystąpienia obrzęków, niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego. Dlatego też konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia może głównie występować u pacjentów chorujących na cukrzycę lub w przypadku jednoczesnego leczenia, o którym wiadomo, że stężenie potasu we krwi zwiększa się (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie monitorować stężenie potasu.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku, o drobniejszej budowie ciała lub osłabionych, dlatego pacjenci ci powinni być pod ścisłą kontrolą. Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, którzy zazwyczaj mają zaburzoną czynność nerek, wątroby i serca. U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych NLPZ, a zwłaszcza krwawienia i perforacja przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, meloksykam może maskować objawy współistniejącej choroby zakaźnej.

Tak jak w przypadkach wszystkich leków hamujących cyklooksygenazę/ syntezę prostaglandyn, stosowanie meloksykamu może prowadzić do zaburzeń płodności, dlatego nie jest zalecany u kobiet planujących zajść w ciążę. U kobiet z zaburzeniami płodności, u których są prowadzone badania przyczyn niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Należy zachować ostrożność, jeśli meloksykam jest stosowany u pacjentów z astmą czynną lub w wywiadzie, ponieważ NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli.

Celomix 7,5 mg i Celomix 15 mg zawierają laktozę. Produktu nie należy stosować 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 nad interakcjami przeprowadzono u pacjentów dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Inne produkty lecznicze z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę:

Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4.) z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym również z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawkach przeciwzapalnych (w pojedynczej dawce ≥ 1 g lub całkowitej dawce dobowej ≥ 3 g) nie jest zalecane, ponieważ podawanie jednocześnie niektórych leków z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko owrzodzeń i krwawień w obrębie przewodu pokarmowego w wyniku działania synergicznego.

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy):

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

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna podawane pacjentom geriatrycznym lub w dawkach leczniczych:

Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. 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 geriatrycznych lub w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach stosowanie heparyny wymaga ostrożności z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia.

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

Leki trombolityczne, hamujące agregację płytek:

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

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II:

Stosowanie NLPZ może zmniejszyć działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonistów angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksygenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym może wystąpić ostra niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna. Dlatego też, skojarzone leczenie należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić a czynność nerek powinna być monitorowana po rozpoczęciu leczenia i okresowo w trakcie (patrz punkt 4.4).

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

Podobnie jak w przypadku poprzedniej grupy leków, może wystąpić zmniejszenie działania hipotensyjnego leków beta-adrenolitycznych (w wyniku zahamowania syntezy prostaglandyn działających rozkurczająco na naczynia).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus)

Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie nefrotoksyczne inhibitorów kalcyneuryny z powodu wpływu na prostaglandyny nerkowe. Podczas skojarzonego leczenia należy kontrolować czynność nerek. Zaleca się szczególną kontrolę czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Wkładki wewnątrzmaciczne:

Istnieją doniesienia, że leki z grupy NLPZ zmniejszają skuteczność wkładek wewnątrzmacicznych. Doniesienia o zmniejszaniu skuteczności wkładek wewnątrzmacicznych w wyniku stosowania leków z grupy NLPZ znane były już wcześniej, mimo to dalsze obserwacje w tym kierunku są niezbędne.

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków):

Lit:

Odnotowano, że leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (w wyniku zmniejszonego wydalania litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się jednocześnie podawania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności zastosowania leczenia skojarzonego stężenie litu w osoczu powinno być ściśle kontrolowane na początku leczenia, podczas dostosowywania dawki i po zakończeniu leczenia meloksykamem.

Metotreksat:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu, powodując zwiększenie jego stężenia w osoczu. Dlatego terapia skojarzona lekami z grupy NLPZ nie jest zalecana u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu (ponad 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4).

Należy także uwzględnić ryzyko interakcji pomiędzy NLPZ, a metotreksatem u pacjentów stosujących małe dawki metotreksatu, zwłaszcza z zaburzoną czynnością nerek. Jeśli terapia skojarzona jest konieczna, należy monitorować liczbę krwinek i czynność nerek.

Szczególne uwagę należy zwrócić w sytuacji, gdy leki z grupy NLPZ i metotreksat podawane są jednocześnie w ciągu trzech dni, ponieważ stężenie metotreksatu w osoczu może zwiększyć się i osiągnąć wartości toksyczne.

Pomimo tego, że farmakokinetyka metotreksatu (15 mg/tydzień) nie zmieniła się pod wpływem jednoczesnego stosowania meloksykamu, to należy uwzględnić, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększyć toksyczność hematologiczną metotreksatu (patrz wyżej). (Patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu):

Cholestyramina:

Cholestyramina przyspiesza proces wydalania meloksykamu w wyniku zaburzania krążenia wątrobowo-jelitowego, co powoduje zwiększenie klirensu meloksykamu o 50% i skrócenie okresu półtrwania do 13±3 godzin. Ta interakcja ma znaczenie kliniczne.

Nie ustalono interakcji typu lek-lek o znaczeniu klinicznym dla równocześnie podawanych leków zobojętniających, cymetydyny i digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpłynąć na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększenie ryzyka poronień, wrodzonych wad serca i wrodzonych wad ściany brzusznej po stosowaniu inhibitorów 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 planujące zajść w ciążę lub w czasie pierwszego lub drugiego trymestru, należy stosować jak najmniejszą dawkę i jak najkrótszy okres leczenia.

W okresie trzeciego trymestru ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narazić płód na:

- zaburzenia serca i płuc (przedwczesne zamknięcie przetrwałego przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek ze zmniejszeniem ilości płynu owodniowego;

matka i noworodek na końcu ciąży mogą być narażeni na:

- wydłużenie czasu 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 tych powodów stosowanie meloksykamu w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie istnieje szczególne doświadczenie dotyczące meloksykamu, leki z grupy NLPZ przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego podawanie produktu nie jest wskazane u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Podobnie jak w przypadku innych leków znanych z hamowania cyklooksygenazy/syntezy prostaglandyn, stosowanie meloksykamu może zaburzać płodność i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U pacjentek, które mają problemy z zajściem w ciążę lub które są diagnozowane pod kątem niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

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

Badania kliniczne i epidemiologiczne wskazują, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w długotrwałym leczeniu dużymi dawkami) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

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

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenie, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego czasami śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu donoszono o nudnościach, wymiotach, bieguncie, wzdęciach, zaparciach, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolcach, krwawych wymiotach, wrzodziejącym zapaleniu jamy ustnej, zaostreniu zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Zapalenie błony śluzowej żołądka obserwowano z mniejszą częstością.

Częstość działań niepożądanych wymieniona poniżej oparta jest na podobnych działaniach niepożądanych w 27 badaniach klinicznych z czasem leczenia, co najmniej 14 dni. Dane opierają się na badaniach klinicznych obejmujących 15197 pacjentów, którym podawano dawkę dobową 7,5 mg lub 15 mg meloksykamu w tabletkach przez okres do jednego roku.

Włączono działania niepożądane, które ujawniły się w wyniku otrzymanych raportów w odniesieniu do produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, stosując następującą konwencję:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość
Rzadko: zaburzenia wskaźników morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych), leukocytopenia

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne
Nieznana: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zaburzenia nastroju, koszmary senne
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

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: astma u niektórych pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka
Niezbyt często: utajone lub makroskopowe krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie
Rzadko: zapalenie jelita grubego, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie przełyku
Bardzo rzadko: perforacja wrzodu

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja mogą mieć czasami ciężki przebieg, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności transaminaz lub bilirubiny)
Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka
Rzadko: pokrzywka; ciężkie reakcje skórne: zgłaszano zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywną martwicę naskórka (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko: pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy

Nieznana: nadwrażliwość na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 i 4.5), nieprawidłowości w badaniach czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i (lub) mocznika w surowicy)

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

Bardzo rzadko obserwowano przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych jednocześnie meloksykamem 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania leków z grupy NLPZ są zwykle ograniczone do letargu, sennaści, nudności, wymiotów i bólów w nadbrzuszu, które zwykle przemijają po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Mogą wystąpić krwawienia z przewodu pokarmowego.

Ciężkie zatrucie może objawiać 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 i mogą one również wystąpić w wyniku przedawkowania.

Pacjenci po przedawkowaniu lekami z grupy NLPZ powinni być leczeni objawowo i podtrzymująco. W badaniach klinicznych wykazano przyspieszoną eliminację meloksykamu w wyniku doustnego podania 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: M01AC06

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało potwierdzone na klasycznych modelach zapalenia. Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ jego dokładny mechanizm działania nie jest znany. Jednakże znany jest przynajmniej jeden wspólny dla wszystkich leków z grupy NLPZ (włącznie z meloksykadem) sposób działania: hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów zapalenia.

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 i w ciągu 5 do 6 godzin dla innych postaci doustnych (kapsułki lub tabletki).

Po wielokrotnym podaniu stan stacjonarny osiąga się w ciągu 3 do 5 dni. Dawkowanie raz na dobę powoduje stosunkowo małe wahania stężeń w osoczu pomiędzy 0,4 do 1,0 µg/ml dla dawek 7,5 mg i 0,8 do 2,0 µg/ml dla dawek 15 mg (odpowiednio C_{min} i C_{max} w stanie stacjonarnym). Maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu w stanie równowagi osiągnięte jest po 5 do 6 godzin od podania tabletki, kapsułki i zawiesiny doustnej. Podawanie meloksykamu dłużej niż rok wywołuje stężenie podobne do stężeń obserwowanych podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego. Równoczesne spożywanie pokarmów nie zaburza wchłaniania meloksykamu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej, gdzie osiąga wartość połowy stężeń 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. Cztery farmakodynamiczne nieaktywne metabolity wykryto w moczu. 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 przede wszystkim wydalany w formie metabolitów, w równym stopniu z kałem i w moczu. Mniej niż 5% wydalane jest z kałem i śladowa ilość w moczu w formie niezmiennych. Okres półtrwania wynosi około 20 godzin. Średni całkowity klirens osoczowy wynosi 8 ml/min.

Liniowość lub nielineowość

Meloksykam wykazuje liniową farmakokinetykę w dawkach 7,5 mg do 15 mg po podaniu doustnym i domięśniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek:

Zarówno niewydolność wątroby, jak i łagodna i umiarkowana niewydolność nerek nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek zwiększa się objętość dystrybucji, co może powodować zwiększenie stężenia wolnego meloksykamu, dlatego nie wolno przekraczać dobowej 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

W badaniach przedklinicznych profil toksykologiczny meloksykamu jest taki sam, jak dla innych leków z grupy NLPZ: owrzodzenia i nadżerki przewodu pokarmowego, martwica brodawek nerkowych podczas długotrwałego stosowania dużych dawek u dwóch gatunków zwierząt.

Badania wpływu na reprodukcję u szczurów wykazują zmniejszoną owulację, hamowanie zagnieżdżania się zarodka i działania toksyczne dla matki i płodu (zwiększona resorpcja), podczas podania doustnego dawek 1 mg/kg i większych. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały teratogennego działania po dawkach doustnych do 4 mg/kg u szczurów i 80 mg/kg u królików.

Dawki stosowane w badaniach przekraczały dawki terapeutyczne (7,5 mg do 15 mg) 5- i 10-krotnie, wyrażone w mg/kg (osoba ważąca 75 kg). Podobnie, jak w przypadku wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn, obserwowano działanie fetotoksyczne w końcowym okresie ciąży. Nie zanotowano objawów działania mutagennego ani w badaniach *in vitro* ani *in vivo*. Nie zaobserwowano ryzyka działania rakotwórczego u szczurów i myszy w dawkach znacząco przekraczających te stosowane w badaniach klinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al; opakowania po 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500, lub 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne 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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celomix 7,5 mg: 14611

Celomix 15 mg: 14612

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.09.2010

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

17.03.2016